

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 11080109 A

(43) Date of publication of application: 26 . 03 . 99

(51) Int. Cl. C07C237/12

A61K 31/16

A61K 31/165

A61K 31/195

A61K 31/215

A61K 31/40

A61K 38/00

C07C231/02

C07C237/22

C07D207/16

C07K 5/062

C07K 5/065

C07K 5/078

C12N 1/20

C12P 21/02

/(C12N 1/20 , C12R 1:07)

(21) Application number: 10193489

(22) Date of filing: 08 . 07 . 98

(30) Priority: 09 . 07 . 97 JP 09184086

(71) Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD

(72) Inventor: MIYAGAWA KENICHIRO
 TSUBOYA SHIGETOSHI
 NAKAO MASAFUMI
 NAKANO YOSHITAKA
 KAMIYAMA KEIJI
 IZAWA MIKIO
 AKIYAMA YOKO
 NISHIKIMI YUJI

(54) POLYOLS, THEIR PRODUCTION AND USE
THEREOF

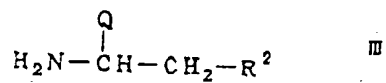
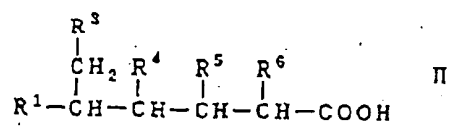
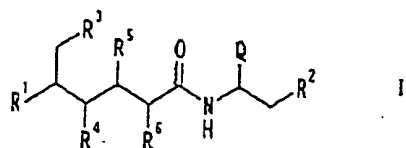
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound, having strong antimicrobial activities against bacteria of the genus *Helicobacter* such as *Helicobacter pylori*, hardly causing adverse effects and useful as a pharmaceutical preparation for the *Helicobacter pylori*, a therapeutic agent or the like for gastric and duodenal ulcers.

SOLUTION: This compound is represented by formula I

[R¹ is a (substituted) amino; R² is an (esterified or amidated)carboxyl; R³ to R⁶ are each a (protected) OH; Q is a (substituted) aryl], e.g. (S)-3-[(2S,3R,4R,5S)-2,3,4,6-tetrahydroxy-5-(L-valyl-L-valyl-L-leucyl)amino]hexanoic acid. The compound represented by formula I is obtained by reacting, e.g. a compound (a salt or a reactive derivative) represented by formula II with a compound (salt) represented by formula III.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO



(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
C 0 7 C 237/12		C 0 7 C 237/12
A 6 1 K 31/16	ACL	A 6 1 K 31/16
31/165	ADU	31/165
31/195	ADZ	31/195
31/215		31/215

審査請求 未請求 請求項の数36 OL (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-193489

(22) 出願日 平成10年(1998) 7月8日

(31) 優先権主張番号 特願平9-184086

(32) 優先日 平9 (1997) 7月9日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 宮川 権一郎

大阪府豊能郡豊能町東ときわ台6丁目6番地の11

(72) 発明者 坪谷 重利

大阪府大阪市淀川区新高2丁目6番28-1513号

(72) 発明者 中尾 雅文

奈良県生駒市小瀬町720番地の74

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

最終頁に続く

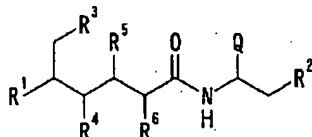
(54) 【発明の名称】 ポリオール類、その製造法および用途

(57) 【要約】

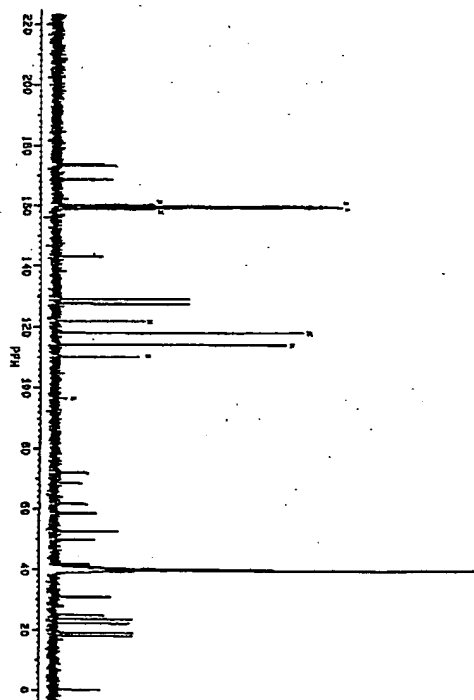
【課題】 ヘリコバクター属菌に対して極めて特異的に強い抗菌性を示す抗ヘリコバクター・ピロリ剤を提供する。

【解決手段】 一般式

【化1】



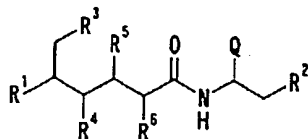
【式中、R¹は置換されていてもよいアミノ基を、R²はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ保護されていてもよい水酸基を、Qは置換されていてもよいアリール基を示す】で表される化合物またはその塩、その製造法および医薬組成物を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】式(I)

【化1】



【式中、R¹は置換されていてもよいアミノ基を、R²はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ保護されていてもよい水酸基を、Qは置換されていてもよいアリアル基を示す】で表される化合物またはその塩。

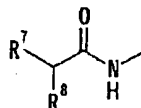
【請求項2】R¹がアシルアミノ基または置換されていてもよい炭化水素基で置換されたアミノ基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】アシルアミノ基がアミノ酸残基で置換されたアミノ基である請求項2記載の化合物。

【請求項4】アミノ酸残基がα-アミノ酸残基である請求項3記載の化合物。

【請求項5】R¹がアミノ基または式

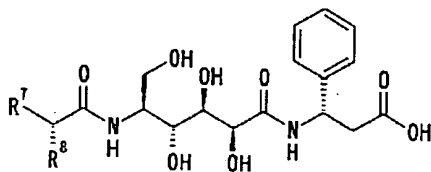
【化2】



【式中、R⁷はα-L-アミノ酸で置換されていてもよいα-L-アミノ酸で置換されていてもよいアミノ基を、R⁸は置換されていてもよい炭化水素基を示す】で表される基であり、R²がカルボキシル基であり、R³、R⁴、R⁵およびR⁶が水酸基であり、かつQがフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】式(V)

【化3】



【式中、R⁷およびR⁸は請求項5記載と同意義】で表される請求項5記載の化合物。

【請求項7】R⁸がそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、C₆₋₁₄アリアルC₁₋₆アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基またはC₂₋₁₀アルキニル基である請求項5記載の化合物。

【請求項8】R⁸がC₁₋₆アルキル基またはC₂₋₆アルケニル基である請求項7記載の化合物。

【請求項9】R⁷がバリル基、バリル-バリル基、バリル-イソロイシル基またはバリル-ロイシル基で置換さ

れていてもよいアミノ基である請求項7記載の化合物。

【請求項10】R⁸がイソブチル基またはアリアル基である請求項8記載の化合物。

【請求項11】R¹がアミノ基である請求項1記載の化合物。

【請求項12】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-バリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項13】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-イソロイシル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項14】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項15】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項16】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項17】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノ-4-ペンテノイル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項18】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノブチル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項19】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-イソロイシル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項20】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-メチオニル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項21】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5

S) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-
(S) -2-(L-ノルバリル) アミノ-4-ペンテ
ノイル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプ
ロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項22】請求項1記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項23】抗ヘリコバクター・ピロリ剤である請求項22記載の組成物。

【請求項24】ヘリコバクター・ピロリ感染疾患予防治療剤である請求項23記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項25】ヘリコバクター・ピロリ感染疾患が胃もしくは十二指腸潰瘍、胃炎、胃癌または胃MALTリンパ腫である請求項24記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項26】請求項1記載の化合物とそれ以外の抗菌剤および/または潰瘍治療剤とを組み合わせる抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項27】胃粘膜付着性組成物である請求項22記載の組成物。

【請求項28】胃粘膜付着性組成物が(a)請求項1記載の化合物、(b)脂質および/またはポリグリセリン脂肪酸エステル、および(c)水で粘性を生じる物質を含有することを特徴とする請求項27記載の組成物。

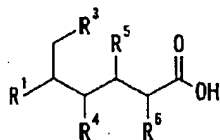
【請求項29】(c)水で粘性を生じる物質が、アクリル酸重合体である請求項28記載の組成物。

【請求項30】(d)水で粘性を生じる物質の膨潤剤をさらに含有する請求項28記載の組成物

【請求項31】水で粘性を生じる物質の膨潤剤が、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである請求項30記載の組成物。

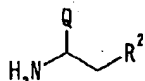
【請求項32】式(II)

【化4】



【式中、R¹は置換されていてもよいアミノ基を、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ保護されていてもよい水酸基を示す】で表わされるカルボン酸またはその塩あるいはその反応性誘導体と、式(III)

【化5】

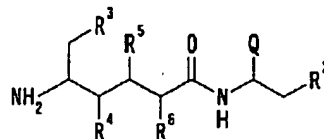


【式中、R²はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、Qは置換されていてもよいアリール基を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造

法。

【請求項33】式(IV)

【化6】



【式中、R²はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ保護されていてもよい水酸基を、Qは置換されていてもよいアリール基を示す】で表わされる化合物またはその塩と、式R⁹-X【式中、R⁹はアシル基または置換されていてもよい炭化水素基を、Xは脱離基を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項34】バチルス属に属し請求項5記載の化合物を生産する能力を有する微生物を培地に培養し、培養液中に該化合物を生成蓄積せしめ、これを採取することを特徴とする請求項5記載の化合物の製造法。

【請求項35】微生物がバチルス・エスピーHC-70株またはバチルス・インソリタスHC-72株である請求項34記載の製造法。

【請求項36】請求項5記載の化合物の生産能を有するバチルス・エスピーHC-70株またはバチルス・インソリタスHC-72株。

【発明の詳細な説明】

【0001】

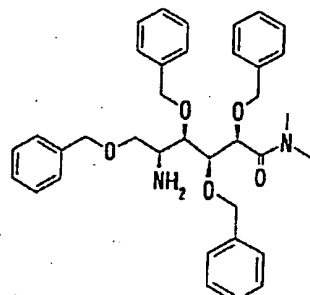
【発明の属する技術分野】本発明はポリオール類、その製造法および用途に関する。より詳しくは本発明は医薬例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの予防治療剤として有用な生理活性作用を有する化合物およびそれを含んでなる抗ヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori: 以下、HPと略称することがある)剤に関する。

【0002】

【従来の技術】消化管内で有害な作用を及ぼす菌、例えばヘリコバクター・ピロリは、ヘリコバクター(Helicobacter)属に属するグラム陰性の微好気性細菌であり、胃炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍等の再発の大きな原因となる可能性が示唆されている。このヘリコバクター・ピロリの感染に起因する各種疾患の治療には、現在、ビスマス製剤と抗生物質の二剤併用や、ビスマス製剤、メトロニダゾール(米国特許第2,944,061号)およびテトラサイクリン(例えば米国特許第2,712,517号)もしくはアモキシシリン(米国特許第3,192,198号)の三剤併用等による化学療法が行われている。プロトンポンプ阻害薬、アモキシシリンおよびクラリスロマイシンの三剤を併用することが有効であることが見出されている(Gut 1995, 37巻(supplement 1): A365)(Gastroenterology 1996, 110巻: A171)。これらビスマス製剤、

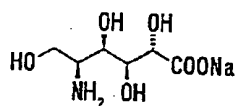
抗生物質およびメトロニダゾール等は、内服の形で投与されている。一方、ポリオール類として、PCT国際出願公開 WO 93/06838 には

【化7】



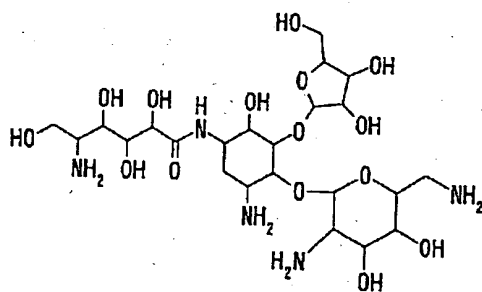
、Acta Chemica Scandinavica B 36, 515-518 (1982) には

【化8】

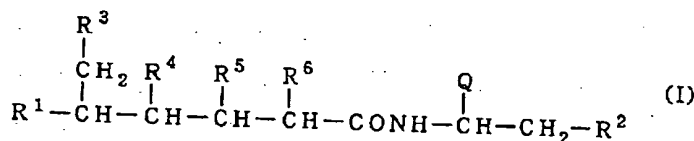


が合成中間体として開示されており、Carbohydr. Res., 28(2), 263 (1973) には

【化9】



がグラム陰性菌に有効であると記載されている。薬効成分の効果をより有効に発揮させ、また副作用を軽減するために、例えばアモキシシリンを胃粘膜付着性製剤とす



【式中、 R^1 は置換されていてもよいアミノ基を、 R^2 はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ保護されていてもよい酸基を、 Q は置換されていてもよいアール基を示す。】で表される新規なポリオール類を初めて合成し、この化合物がその特異な化学構造上に基づいて予想外にも消化管内で有害な作用を及ぼす菌に対して優れた医薬効果特に強い抗ヘリコバクター属菌作用を有していること、さらに副作用が少ない等の臨床上の医薬として優れた性質を有していることを見出した。また、本

ることにより、胃内でのアモキシシリンの滞留時間を延長し、アモキシシリンを適当な速さで放出し、薬効成分を生体により有効に利用させる試みが行われている(WO 94/00112号公報)。また、胃の中に薬効成分を滞留させ長時間接触させることでヘリコバクター・ピロリの除菌率が高くなることが報告されている(Scand. J. Gastroenterol. 29, 16-42(1994))。

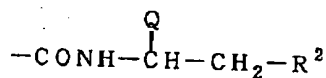
【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記のビスマス製剤、抗生物質およびメトロニダゾール等は、ヘリコバクター・ピロリの増殖を阻止する十分な濃度をその増殖箇所に維持するために、一日に大量投与する必要があり、それによって嘔吐、下痢等の副作用が発現するなど、多くの問題がある。そこで本発明は、優れた抗菌活性、特にヘリコバクター・ピロリなどのヘリコバクター属菌に対する強い抗菌活性を有し、副作用が少なく臨床で優れた予防治療効果を発揮する新しい医薬を提供するものである。また、本発明は、従来の胃粘膜付着性製剤に比べて粘膜付着性に優れ、薬効成分の効果を飛躍的に向上させた医薬組成物を提供するものであり、特に、抗ヘリコバクター・ピロリ活性、副作用、効果持続時間等の点で優れた効果を示し、かつ、より安全性の高い抗ヘリコバクター・ピロリ製剤あるいは消化性潰瘍の予防、治療、再発防止剤、例えば、胃・十二指腸潰瘍治療剤等を提供しようとするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、炭素原子に特定の基：

【化10】



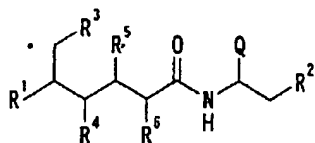
(Q および R^2 は下記と同意義)が直接結合していることに化学構造上の特異性を有する式(1)

【化11】

発明化合物を胃粘膜付着性医薬組成物にすることにより、予想外にその抗ヘリコバクター・ピロリ作用等の薬効成分の効果を増強し、かつ安全性が高く胃粘膜付着性に優れ、薬効成分の効果を飛躍的に向上させた胃・十二指腸潰瘍治療剤等の医薬組成物が得られることを初めて見出した。そしてこれらの知見に基づき本発明を完成した。

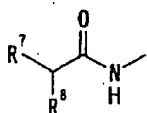
【0005】即ち、本発明は、(1)式(1)

【化12】



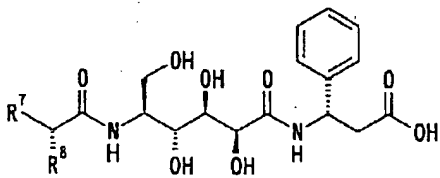
【式中、 R^1 は置換されていてもよいアミノ基を、 R^2 はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ保護されていてもよい水酸基を、 Q は置換されていてもよいアリール基を示す】で表される化合物またはその塩、(2) R^1 がアシルアミノ基または置換されていてもよい炭化水素基で置換されたアミノ基である上記(1)記載の化合物、(3) アシルアミノ基がアミノ酸残基で置換されたアミノ基である上記(2)記載の化合物、(4) アミノ酸残基が α -アミノ酸残基である上記(3)記載の化合物、(5) R^1 がアミノ基または式

【化13】



【式中、 R^7 は α -L-アミノ酸で置換されていてもよい α -L-アミノ酸で置換されていてもよいアミノ基を、 R^8 は置換されていてもよい炭化水素基を示す】で表される基であり、 R^2 がカルボキシル基であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が水酸基であり、かつ Q がフェニル基である上記(1)記載の化合物、(6) 式(V)

【化14】



【式中、 R^7 および R^8 は上記(5)記載と同意義】で表される上記(5)記載の化合物、(7) R^8 がそれぞれ置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基または C_{2-10} アルキニル基である上記(5)記載の化合物、(8) R^8 が C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アルケニル基である上記(7)記載の化合物、(9) R^7 がバリル基、バリル-バリル基、バリル-イソロイシル基またはバリル-ロイシル基で置換されていてもよいアミノ基である上記(7)記載の化合物、(10) R^8 がイソブチル基またはアリル基である上記(8)記載の化合物、(11) R^1 がアミノ基である上記(1)記載の化合物、(12) (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である上記(1)記載の化合

物、(13) (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-イソロイシル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である上記(1)記載の化合物、(14) (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である上記(1)記載の化合物、(15) (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である上記(1)記載の化合物、(16) (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である上記(1)記載の化合物、(17) (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(S)-2-アミノ-4-ペンテノイル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である上記(1)記載の化合物、(18) (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(S)-2-アミノブチリル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である上記(1)記載の化合物、(19) (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-イソロイシル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である上記(1)記載の化合物、(20)

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-メチオニル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である上記(1)記載の化合物、(21) (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(S)-2-(L-ノルバリル)アミノ-4-ペンテノイル]アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である上記(1)記載の化合物、

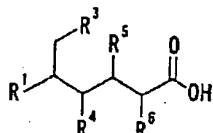
【0006】(22) 上記(1)記載の化合物を含有してなる医薬組成物、(23) 抗ヘリコバクター・ピロリ剤である上記(22)記載の組成物、(24) ヘリコバクター・ピロリ感染疾患予防治療剤である上記(23)記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤、(25) ヘリコバクター・ピロリ感染疾患が胃もしくは十二指腸潰瘍、胃炎、胃癌または胃MALTリンパ腫である上記(24)記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤、(26) 上記

(1)記載の化合物とそれ以外の抗菌剤および/または潰瘍治療剤とを組み合わせる抗ヘリコバクター・ピロリ剤、(27) 胃粘膜付着性組成物である上記(2)記載の組成物、(28) 胃粘膜付着性組成物が

(a) 上記(1)記載の化合物、(b)脂質および／またはポリグリセリン脂肪酸エステル、および(c)水で粘性を生じる物質を含有することを特徴とする上記(27)記載の組成物、(29)(c)水で粘性を生じる物質が、アクリル酸重合体である上記(28)記載の組成物、(30)(d)水で粘性を生じる物質の膨潤剤をさらに含有する上記(28)記載の組成物

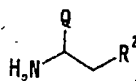
(31)水で粘性を生じる物質の膨潤剤が、カードランおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである上記(30)記載の組成物、(32)式(II)

【化15】



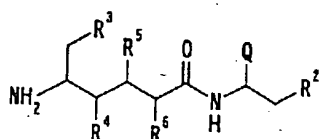
【式中、 R^1 は置換されていてもよいアミノ基を、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ保護されていてもよい水酸基を示す】で表わされるカルボン酸またはその塩あるいはその反応性誘導体と、式(III)

【化16】



【式中、 R^2 はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、Qは置換されていてもよいアリール基を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする上記(1)記載の化合物の製造法、(33)式(IV)

【化17】



【式中、 R^2 はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ保護されていてもよい水酸基を、Qは置換されていてもよいアリール基を示す】で表わされる化合物またはその塩と、式 R^9-X 【式中、 R^9 はアシル基または置換されていてもよい炭化水素基を、Xは脱離基を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする上記(1)記載の化合物の製造法、(34)パチルス属に属し上記(5)記載の化合物を生産する能力を有する微生物を培地に培養し、培養液中に該化合物を生成蓄積せしめ、これを採取することを特徴とする上記

(5)記載の化合物の製造法、(35)微生物がパチルス・エスピーHC-70株またはパチルス・インソリタスHC-72株である上記(34)記載の製造法、および、(36)上記(5)記載の化合物の生産能を有する

パチルス・エスピーHC-70株またはパチルス・インソリタスHC-72株に関する。

【0007】以下、式(I)で表される本発明化合物における各置換基の定義を記す。 R^1 で示される置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、アミノ基、アシルアミノ基、置換されていてもよい炭化水素基で置換されたアミノ基等が用いられる。 R^1 で示される「アシルアミノ基」の「アシル基」としては、 R^a 、 R^b および／または R^c における「アミノ酸残基」として後述する「アミノ酸残基」が「1個ないし複数個連結したもの」であつてもよい以外に、例えば置換されていてもよいアルカノイル基、置換されていてもよいアロイル基、置換されていてもよい複素環カルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアリールスルホニル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基などが挙げられる。これらの中では、アミノ酸残基が1個ないし複数個連結したもの、および置換されていてもよいアルカノイル基が好ましく挙げられる。

【0008】該「置換されていてもよいアルカノイル基」の「アルカノイル基」としては、例えば C_{1-20} アルカノイル基(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、ラウロイル、ウンデカノイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイルなど)などが挙げられ、特に C_{1-6} アルカノイル基(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが好ましい。該「置換されていてもよいアロイル基」の「アロイル基」としては、例えば C_{7-16} アロイル基(例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)などが挙げられる。該「置換されていてもよい複素環カルボニル基」の「複素環カルボニル基」としては、炭素原子以外にヘテロ原子(例えば、窒素、酸素、硫黄など)をそれぞれ1ないし4個含む5または6員複素環カルボニル基または縮合複素環カルボニル基(例えば、3-ピロリルカルボニル、2-イミダゾリルカルボニル、1-ピラゾリルカルボニル、3-イソチアゾリルカルボニル、3-イソオキサゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、2-ピリミジニルカルボニル、3-ピラジニルカルボニル、2-インドリジニルカルボニル、2-イソインドリルカルボニル、1-インドリルカルボニル、2-フロイル、2-テノイル、ニコチニル、イソニコチニル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニルなど)などが挙げられる。

【0009】該「置換されていてもよいアルキルスルホ

ニル基」の「アルキルスルホニル基」としては、例えば C_{1-20} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニルなど）などが挙げられる。該「置換されていてもよいカルバモイル基」は、カルバモイル基、モノ置換カルバモイル基、ジ置換カルバモイル基を含み、その置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなど）、 C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど）、 C_{7-16} アラキル基（例えば、ベンジルなどのフェニル- C_{1-5} アルキル基など）、 C_{1-6} アルカノイル基（例えば、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリルなど）、 C_{7-16} アロイル基（例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど）、5または6員の複素環カルボニル基（例えば、3-ピロリルカルボニル、2-イミダゾリルカルボニル、1-ピラゾリルカルボニル、3-イソチアゾリルカルボニル、3-イソオキサゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、2-ピリミジニルカルボニル、3-ピラジニルカルボニル、2-インドリジニルカルボニル、2-イソインドリルカルボニル、1-インドリルカルボニル、2-フロイル、2-テノイル、ニコチニル、イソニコチニル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニルなどの炭素原子以外にヘテロ原子（例えば、窒素、酸素、硫黄など）をそれぞれ1ないし4個含む5または6員複素環カルボニル基または縮合複素環カルボニル基など）などが挙げられる。

【0010】該「置換されていてもよいチオカルバモイル基」は、チオカルバモイル基、モノ置換チオカルバモイル基、ジ置換チオカルバモイル基を含み、その置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなど）、 C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど）、 C_{7-16} アラキル基（例えば、ベンジルなどのフェニル- C_{1-5} アルキル基など）、 C_{1-6} アルカノイル基（例えば、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリルなど）、 C_{7-16} アロイル基（例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど）、5または6員の複素環カルボニル基または縮合複素環カルボニル基（例えば、3-ピロリルカルボニル、2-イミダゾリルカルボニル、1-ピラゾリルカルボニル、3-イソチアゾリルカルボニル、3-イソオキサゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、2-ピリミジニルカルボニル、3-ピラジニルカルボニル、2-インドリジニルカルボニル、2-イソインドリルカルボニル、1-インドリルカルボニル、2-フロイル、2-テノイル、ニコチニル、イソニコチニル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニルなど）などが挙げられる。

【0011】該「置換されていてもよいアリールスルホニル基」の「アリールスルホニル基」としては、例えば C_{6-14} アリールスルホニル基（例えば、ベンゼンスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど）などが挙げられる。該「置換されていてもよいスルファモイル基」は、スルファモイル基、モノ置換スルファモイル基、ジ置換スルファモイル基などを含み、その置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなど）、 C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど）、 C_{7-16} アラキル基（例えば、ベンジルなどのフェニル- C_{1-5} アルキル基など）などが挙げられる。該「置換されていてもよいアルコキシカルボニル基」の「アルコキシカルボニル基」としては、例えば C_{1-20} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど）などが挙げられる。

【0012】該「置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基」の「アリールオキシカルボニル基」とは、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル基（例えば、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど）などを示す。前記の「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば脂肪族炭化水素基または環状炭化水素基が用いられる。該「脂肪族炭化水素基」としては、例えば炭素数1ないし20の脂肪族炭化水素基（例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基など）などが挙げられる。該「環状炭化水素基」としては、例えば炭素数3ないし20の環状炭化水素基（例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基など）などが挙げられる。該「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、1-エチルプロピル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、ペンチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、ヘキシルなどの C_{1-10} アルキル基などが好ましい。

【0013】該「アルケニル基」としては、例えばエチニル、2-プロペニル、1-メチルエテニル、ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどの C_{2-10} アルケニル基などが挙げられる。該「アルキニル基」としては、例えばエチニル、2-プロビニル、2-ブチン-1-イル、3-ブチン-2-イル、1-ペンチン-3-イル、3-ペンチン-1-イル、4-ペンチン-2-イル、3-ヘキシン-1-イルなどの C_{2-10} アルキニル基

などが挙げられる。該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-10} シクロアルキル基などが挙げられる。該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなどの C_{3-10} シクロアルケニル基などが挙げられる。該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの C_{6-14} アリール基などが挙げられる。

【0014】 R^1 の「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」および「アシルアミノ基」の「アシル基」において「アルカノイル基、アロイル基、複素環カルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基」が有していてもよい置換基としては、本発明の目的が達成される限り、特に限定されないが、例えばアミノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、モノーまたはジ- C_{6-10} アリールアミノ基（例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノなど）、モノーまたはジ- C_{7-11} アラルキルアミノ基（例えば、ベンジルアミノなどのフェニル- C_{1-5} アルキルアミノ基、ジベンジルアミノなどのジ(フェニル- C_{1-5} アルキル)アミノ基など）、アジド基、ニトロ基、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど）、 C_{6-10} アリールオキシ基（例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなど）、 C_{7-11} アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシなどフェニル C_{1-5} アルコキシ基など）、ホルミルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシなど）、 C_{6-10} アリール-カルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシなど）、 C_{7-11} アラルキル-カルボニルオキシ基（例えば、ベンジルカルボニルオキシなどのフェニル C_{1-5} アルキルカルボニルオキシ基など）、スルホニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メチルスルホニルオキシなど）、メルカプト基、 C_{1-6} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなど）、 C_{6-10} アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなど）、 C_{7-11} アラルキルチオ基（例えば、ベンジルチオなどのフェニル C_{1-5} アルキルチオ基など）、ホスホノオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）、モノーまたはジ- C_{6-10} アリールカルバモイル基（例えば、フ

エニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイルなど）、モノーまたはジ- C_{7-11} アラルキルカルバモイル基（例えば、ベンジルカルバモイルなどの(フェニル- C_{1-5} アルキル)カルバモイル基など、ジベンジルカルバモイルなどなどのジ(フェニル- C_{1-5} アルキル)カルバモイル基など）、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、 C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル基（例えば、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど）、 C_{7-11} アラルキルオキシ-カルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル- C_{1-5} アルキルオキシ-カルボニル基など）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど）、 C_{6-10} アリール-カルボニル基（例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど）、 C_{7-11} アラルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニルなどのフェニル- C_{1-5} アルキルカルボニル基など）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）、 C_{6-10} アリールスルフィニル基（例えば、ベンゼンスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなど）、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、 C_{6-10} アリールスルホニル基（例えば、ベンゼンスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど）、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルなど）、 C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニルなど）、 C_{2-6} アルキニル基（例えば、エチニル、プロパルギルなど）、 C_{3-6} シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、 C_{3-6} シクロアルケニル基（例えば、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなど）、 C_{6-10} アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど）、1ないし3環式複素環基（例えば、窒素、酸素、硫黄から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員環を少なくとも1個含む1ないし3環式複素環基：ピリジル、ピラジル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、フリル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、キナゾリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、インドリジル、イソインドリジル、モルホリニルなど）、1ないし3環式複素環チオ基（例えば、前記の複素環基にチオ基が結合した基、具体的には、4-

ピリジルチオ、2-ピリミジルチオ、1,3,4-チアジ
アゾール-2-イルチオ、5-テトラゾリルチオ、2-
ベンゾチアゾリルチオ、8-キノリルチオなど）などが
用いられる。これらの置換基は、前記「炭化水素基」お
よび「アルカノイル基、アロイル基、複素環カルボニ
ル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ア
ルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基」
上に化学的に許容される範囲において置換され、この置
換基の数は1ないし5、好ましくは1ないし3個であ
る。ただし、置換基の数が2個以上の場合は同一または
異なっているもよい。これらの置換基は、化学的に許さ
れるならば、さらに、アミノ基、モノ-またはジ-C
₁₋₆アルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン、ヒドロキ
シル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル-カルボニ
ルオキシ基、スルホニルオキシ基、C₁₋₆アルキルス
ルホニルオキシ基、メルカプト基、C₁₋₆アルキルチオ
基、ホスホノオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、モ
ノ-またはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、カルボ
キシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、ホルミル
基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、スルホ基、C₁₋₆ア
ルキルスルフィニル基などから選ばれる1ないし3個の
置換基で置換されていてもよい。

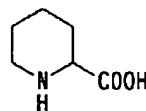
【0015】R¹は、また式 R^a-R^b-R^c-NH-
〔R^aは水素原子または置換されていてもよいアミノ酸
残基を、R^bおよびR^cは同一または異なって結合手、置
換されていてもよいアミノ酸残基またはY-R^d-（R^d
は置換されていてもよいアミノ酸残基からイミノ基を除
いた基を、Yは-O-、-S-または-NR^e-（R^eは
水素原子または低級アルキル基を示す）を示す）〕で表
わされる基で例示することもできる。R^a、R^bおよび/
またはR^cがアミノ酸残基である場合、それらはアミド

結合で結合していることが好ましい。ここで、R^a、R^b
およびR^cで示される「アミノ酸残基」、R^dで示される
「アミノ酸残基からイミノ基を除いた基」におけるアミ
ノ酸残基およびR¹で示される「アミノ酸残基で置換さ
れたアミノ基」におけるアミノ酸残基とは、カルボン酸
の母体構造の水素原子の少なくとも1つがアミノ基に置
換された基を総称するものであり、炭素数2ないし20
の母体構造を有するα-、β-、γ-またはδ-アミノ
酸等が挙げられる。このようなアミノ酸の例としては、
α-アミノ酸（とりわけα-L-アミノ酸）が好まし
く、例えばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アス
パラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、
グリシン、ヒスチジン、ロイシン、イソロイシン、リジ
ン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリ
ン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン等
のアミノ酸やその他、ノルバリン、ノルロイシン、2-
アミノアジピン酸、2-アミノ酪酸、2-アミノイソ酪
酸、2-アミノ-4-ペンテン酸、1-アミノシクロ
ロパンカルボン酸、1-アミノシクロペンタンカルボ
ン酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、チロニン、
オルニチン、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、
（2-ナフチル）アラニン、アザグリシン等のα-アミ
ノ酸（とりわけα-L-アミノ酸）等が例示される。

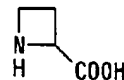
【0016】また、ここにおけるアミノ酸としては環状
イミノ酸も含まれる。「環状イミノ酸」としては、シク
ロアルカンカルボン酸またはシクロアルケンカルボン
酸のメチレン基の少なくとも1つがイミノ基に置換され
たものが挙げられ、具体的にはプロリン、ヒドロキシ
プロリン、

【化18】

3,4-デヒドロプロリン、ピペコリン酸



アジリジンカルボン酸、2-アゼチジンカルボン酸



等が挙げられ、例えばプロリン、ヒドロキシプロリンまたはピペコリン酸等が
好ましい。

そして、本明細書におけるアミノ酸残基は、一般にペプチド化学で用いられる

アミノ酸残基であってよく、前記アミノ酸より導かれるもの等が用いられる。

R^dで示される「アミノ酸残基からイミノ基（-NH
-）を除いた基」としては、前記したアミノ酸残基より
イミノ基を除いた基等が用いられ、例えば直鎖状または
分岐鎖状のC₁₋₁₀アルキル基（例えばメチル、エチル、
プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-
ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオ
ペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキ

シル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル
等）、C₂₋₁₀アルケニル基（例えばビニル、アリル、イ
ソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロ
ペニル、1-、2-または3-ブテニル、2-エチル-
1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-、2-
、3-または4-ペンテニル、4-メチル-3-ペン
テニル、1-、2-、3-、4-または5-ヘキセニ

ル、その他特定の位置に二重結合を有するヘプテニル、オクテニル、デセニル等)、 C_{7-20} アラルキル基(例えばベンジル、フェニル、3-フェニルプロピルなどのフェニル- C_{1-5} アルキル基、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどのナフチル- C_{1-5} アルキル基、9-フルオレニルメチル等)、 C_{3-7} シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)、 C_{3-7} シクロアルケニル(例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等)、 C_{6-15} アリール(例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、フルオレニル等)、 C_{3-20} 単環式もしくは縮合多環式複素環アルキル基(例えば4-イミダゾリルメチル、3-ピリジルメチル、4-チアゾリルメチル、3-インドリルメチル、3-キノリルメチル等)等を母体構造として有するカルボン酸より導かれる基等が挙げられる。

【0017】これらのアミノ酸残基およびアミノ酸残基がイミノ基を除いた基は、それぞれ適当な位置に置換基を1個以上好ましくは1ないし3個有していてもよく、それらの置換基としては例えば、アミノ基、アシル置換アミノ基、グアニジノ基、アシルグアニジノ基、アシルアミジノ基、アミジノ基、アシル基、カルバモイル基、 N -モノーまたはジ-低級アルキルカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、ヒドロキシ基、アシルヒドロキシ基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、メルカプト基、アシルメルカプト基、低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子等が挙げられる。ここにおいてアシル置換アミノ基、アシルグアニジノ基、アシルアミジノ基、アシルヒドロキシ基およびアシルメルカプト基における置換基としての「アシル基」としては、前記した R^1 の「アシルアミノ基」の「アシル基」と同様なもの、とりわけ C_{1-20} アルカノイル基(好ましくは C_{1-6} アルカノイル基)が挙げられる。

【0018】「低級アルキルカルバモイル基」の低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなどの C_{1-6} アルキル基が挙げられる。「低級アルコキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ、イソブトキシカルボニルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基等が挙げられる。「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等が挙げられる。「低級アルキルチオ基」としては例えば、メチルチオ、エチルチ

オ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の C_{1-6} アルキルチオ基等が挙げられる。 R^0 で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。

【0019】 R^7 で示される「 α -L-アミノ酸で置換されていてもよい α -L-アミノ酸で置換されていてもよいアミノ基」における「 α -L-アミノ酸」としては、前述の R^a 、 R^b または R^c で示される「アミノ酸残基」において例示した「 α -L-アミノ酸」と同様のものが挙げられる。 R^8 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 R^1 で示される置換されていてもよいアミノ基の置換基として例示された「置換されていてもよい炭化水素基」において例示したものと同様のものが挙げられる。 R^8 としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{2-10} アルキニル基等が挙げられ、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アルケニル基およびシクロプロピル- C_{1-3} アルキル基、より好ましくはイソブチル基およびアリル基が挙げられる。

【0020】 R^2 で示されるエステル化されていてもよいカルボキシルとしては、カルボキシル基、(低級(C_{1-6})アルコキシ)カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、tert-ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど)、(C_{6-10} アリール)オキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニルなど)、(C_{7-20} アラルキル)オキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなどの(フェニル- C_{1-4} アルキルオキシ)カルボニルなど)、ジフェニルメチルオキシカルボニル、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニルなどが挙げられる。なかでもカルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが好ましい。 R^2 で示されるアミド化されていてもよいカルボキシルとしては、例えば、カルバモイル基および置換されたカルバモイル基が挙げられる。置換されたカルバモイル基の置換基としては、例えば、置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなど)、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい C

6-10アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよいC₇₋₁₂アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなどのフェニル-C₁₋₄アルキル、ナフチル-C₁₋₂アルキルなど)、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル基(例、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなど)などが挙げられ、これらの置換基が同一又は異なって1個又は2個置換していてもよい。該置換されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換されていてもよいC₇₋₁₂アラルキル基および置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル基における置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素など)、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC₁₋₄アルコキシ)、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等のC₁₋₄アルキル)、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基などが挙げられ、これらが1ないし5個置換していてもよい。また、置換されていてもよいアミノ基は、窒素原子上の2個の置換基が窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成していてもよく、このような環状アミノ基の例としては、1-アゼチジン、1-ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、1-ピペラジンなどが挙げられる。R²として好ましくは、カルボキシル基である。

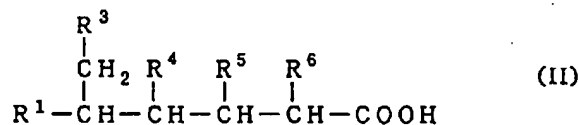
【0021】Qで示される「置換されていてもよいアリール基」のアリール基としては、単環式または縮合多環式の炭素数6~14の芳香族炭化水素基などが挙げられる。該芳香族炭化水素環基としては、例えば、フェニル、1-または2-ナフチル、1-、2-または9-アントリル、1-、2-、3-、4-または9-フェナントリル、1-、2-、4-、5-または6-アズニル基が挙げられる。該「アリール基」は置換可能な位置に、任意の置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、該置換基としては、アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC₁₋₃アルコキシ)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等のC₁₋₃アルキル)、アミノ基、ニトロ基、シアノ基

等が挙げられる。Qとして好ましくは、フェニル基である。

【0022】R³、R⁴、R⁵およびR⁶で示される「保護されていてもよい水酸基」の保護基としては、例えばメトキシメチル、ベンジルオキシメチル、tert-ブトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、メチルチオメチル、2-テトラヒドロピラニル、4-メトキシ-4-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロピラニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、o-ニトロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、トリチル等のエーテルを形成するタイプの保護基; 例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリフェニルシリル、メチルジフェニルシリル等のシリルエーテルを形成するタイプの保護基; 例えばホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、ビバロイル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニル、2-プロモベンジルオキシカルボニル等のエステルを形成するタイプの保護基等が挙げられる。また、R³、R⁴、R⁵およびR⁶で示される「保護されていてもよい水酸基」の中の任意の2つの水酸基より形成されるメチレンアセタール、エチリデンアセタール、4-メトキシフェニルエチリデンアセタール、ベンジリデンアセタール、2,2,2-トリクロロエチリデンアセタールなどの環状アセタール、イソプロピリデンケタール、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、1-フェニルエチリデンケタール、2,4-ジメトキシベンジリデンケタールなどの環状ケタール、およびメトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタールなどの環状オルトエステルなどの保護基も挙げられる。R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、好ましくは全てが水酸基である。式(I)で表わされる化合物として好ましくは、式(V)の立体構造を有する化合物である。

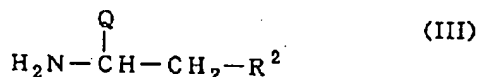
【0023】本発明における化合物の製造法を以下に述べる。本発明化合物(I)またはその塩は、例えば式(II)

【化19】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表されるカルボン酸またはその塩あるいはその反応性誘導体と式(II)

【化20】



【式中、記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することが

できる。

【0024】上記反応におけるカルボン酸の反応性誘導体は、例えば 酸ハロゲン化物法、アジド法、混合酸無水物法（“他の酸”として塩化イソブチルオキシカルボニルや塩化ピバル酸等が用いられる）、対称酸無水物法、さらには縮合剤としてN,N'-カルボジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、ジエチル ホスホロシアンゲート、ジフェニル ホスホリルアジド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、プロモトリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、2-(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド)-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート等を用いる方法、また4-ジメチルアミノピリジン、3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-2,3-ジカルボキシイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の存在下に上記縮合剤を作用させる方法、もしくはこれらを用いた活性エステル法等を用いることにより、製造することができる。

【0025】上記反応は、通常、溶媒中で、式(II)で表わされる化合物(II)に対して式(III)で表わされる化合物(III)を0.5ないし10モル当量用いて行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等の酸アミド類、例えば酢酸エチル等のエステル類等または水が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば1:1ないし1:10の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常-80ないし100℃、好ましくは-50ないし50℃程度である。反応時間は、1ないし96時間、好ましくは1ないし72時間程度である。

【0026】式(II)で示される化合物またはその塩は、例えば Acta Chemica Scandinavica B 36, 515-518 (1982)に記載された方法に準じて合成することができる。式(III)で示される化合物は、自体公知の方法に準じて合成できる。また、市販のものをを用いることもある。また、本発明化合物(I)またはその塩は、例えば目的物(I) ($R^1=NH_2$)のアミノ基に置換基を導入する反応で合成できる。その置換基としては、例えばカルボン酸またはその塩あるいはその反応性誘導体などが挙げられる。即ち、本発明化合物(I)またはその塩は、例えば前述の式(IV)〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩あるいはその反応性誘導体と式 R^9-X 〔式中、 R^9 はアシル基または置換されていてもよい炭化水素基を、Xは脱離基をそれぞれ示す〕で表される化合物またはその塩あるいはその反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。

【0027】 R^9 で示されるアシル基としては、前述の R^1 で示される「アシルアミノ基」の「アシル基」として例示したものと同様のものが挙げられる。 R^9 で示される該アシル基として好ましくは、上述の「 α -L-アミノ酸残基」が1個ないし複数個連結したものの、より好ましくは、L-バリン-L-ロイシル基または(S)-2-アミノ-4-ペンテノイル基などが挙げられ、これらはそのアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、カルボニル基等の部分が後述の保護基で保護されていてもよい。 R^9 で示される置換されていてもよい炭化水素基としては、前述の R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基で置換されたアミノ基」における「置換されていてもよい炭化水素基」として例示したものと同様のものが挙げられる。Xで示される脱離基としては、水酸基、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素など、好ましくは塩素）、アジド基、 C_{1-20} アシルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど）、 C_{6-10} アリールオキシ基（例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなど）、 C_{7-11} アラールキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシなど）、ホルミルオキシ基などが挙げられる。

【0028】Xで示される脱離基としての C_{1-20} アシルオキシ基としては、例えば C_{1-20} アルカノイルオキシ基、好ましくは C_{1-6} アルカノイルオキシ基（例、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノナノイルオキシなど）、 C_{7-16} アロイルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど）、5または6員複素環カルボニルオキシ基または縮合複素環カルボニルオキシ基（例、3-ピロリルカルボニルオキシ、2-イ

ミダゾリルカルボニルオキシ、1-ピラゾリルカルボニルオキシ、3-イソチアゾリルカルボニルオキシ、3-イソオキサゾリルカルボニルオキシ、ピラジニルカルボニルオキシ、2-ピリミジニルカルボニルオキシ、3-ピラジニルカルボニルオキシ、2-インドリジニルカルボニルオキシ、2-イソインドリルカルボニルオキシ、1-インドリルカルボニルオキシ、2-フロイルオキシ、2-テノイルオキシ、ニコチニルオキシ、イソニコチニルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、ピペラジノカルボニルオキシなど)、カルバモイルオキシ基、モノ置換カルバモイルオキシ基もしくはジ置換カルバモイルオキシ基(該置換基としては、それぞれ前述の R^1 で示される「アシルアミノ基」の「アシル基」として例示した「置換されていてもよいカルバモイル基」における置換基として例示したものと同様)、チオカルバモイルオキシ基、モノ置換チオカルバモイルオキシ基もしくはジ置換チオカルバモイルオキシ基(該置換基としては、それぞれ前述の R^1 で示される「アシルアミノ基」の「アシル基」として例示した「置換されていてもよいチオカルバモイル基」における置換基として例示したものと同様)、 C_{1-20} アルキルスルホニルオキシ基、好ましくは C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシなど)

C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基(例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、1-ナフチルスルホニルオキシ、2-ナフチルスルホニルオキシなど)、スルファモイルオキシ基、モノ置換スルファモイルオキシ基もしくはジ置換スルファモイルオキシ基(該置換基としては、それぞれ前述の R^1 で示される「アシルアミノ基」の「アシル基」として例示した「置換されていてもよいスルファモイル基」における置換基として例示したものと同様)

C_{1-20} アルコキシカルボニルオキシ基、好ましくは C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基(例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシなど)、および C_{6-14} アリールオキシカルボニルオキシ基(例えば、フェノキシカルボニルオキシ、1-ナフチルオキシカルボニルオキシ、2-ナフチルオキシカルボニルオキシなど)が挙げられる。Xで示される脱離基として好ましくは、水酸基、ハロゲン、アジド基、 C_{1-20} アシルオキシ基、より好ましくは、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

【0029】ここにおける反応条件およびカルボン酸誘導体の合成法としては、例えば前記の化合物(II)と化合物(III)との反応と同様なものが挙げられる。式 $R^a-R^b-R^c$ において、 R^a 、 R^b 、 R^c の各ユニット間の結合がアミド結合あるいはエステル結合のいずれの場合

においても、他の官能基が適当な保護基により保護されていてもよい R^d のカルボン酸を活性化し、これともう一方の適当な保護基により保護されていてもよいアミンあるいはアルコール化合物とを縮合する事ができる。縮合反応の後には必要ならば精製操作を経て部分的に保護基を除去し、次の同様の縮合反応に付すこともできるし、得られた縮合生成物が保護された最終目的物の場合は全保護基を除去し、必要な場合は精製して純粋な目的物を得る事ができる。上記の一連の合成反応で用いられる種々のアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、カルボニル基等の保護基としては下記のようなものを用いることができる。

【0030】アミノ基の保護基としては、例えばホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、アセトアセチル、*o*-ニトロフェニルアセチル等のアミドを形成するタイプの保護基；例えばtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、9-アントリルメトキシカルボニル、イソニコチニルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル等のカルバメートを形成するタイプの保護基；ならびにトリチル、フタロイル等が挙げられる。

【0031】水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル、ベンジルオキシメチル、tert-ブトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、メチルチオメチル、2-テトラヒドロピラニル、4-メトキシ-4-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロピラニル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジル、*o*-ニトロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、トリチル等のエーテルを形成するタイプの保護基；例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリフェニルシリル、メチルジフェニルシリル等のシリルエーテルを形成するタイプの保護基；例えばホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、ピバロイル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニル、2-プロモベンジルオキシカルボニル等のエステルを形成するタイプの保護基等が挙げられる。カルボキシ基の保護基の好適な例としては、例えばメチル、エチル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ベンジルオキシメチ

ル、tert-ブチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、o-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、アリル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェナシル等のエステルを形成するタイプの保護基；例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、ジメチルフェニルシリル等のシリルエステルを形成するタイプの保護基等が挙げられる。

【0032】カルボニル基の保護基としては、例えばジメチル、ジエチル、ジベンジル、ジアセチル等のアセタールやケタール、もしくはジチオアセタールやジチオケタールを形成するタイプの保護基；置換されていてもよい1,3-ジオキサソ、1,3-ジオキソラン類を形成するタイプや1,3-ジチアソ、1,3-ジチオランを形成するタイプ、さらには、N,N-ジメチル、2,4-ジニトロフェニル等の置換ヒドラゾン形成するタイプの保護基等が挙げられる。これらのアミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボニル基の保護基およびカルボキシル基の保護基を除去する方法としては、例えば酸による方法、塩基による方法、還元による方法、紫外線による方法、ヒドラジンによる方法、フェニルヒドラジンによる方法、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウムによる方法、テトラブチルアンモニウムフルオリドによる方法、酢酸パラジウムによる方法、塩化水銀による方法、ルイス酸による方法等が挙げられ、これら一般的な方法あるいはその他の公知の手段を適宜選択して用いることができる。ここで、酸による方法は、アミド、エステル、シリルエステル、シリルエーテル等を加水分解する一般的な方法の一つであり、対応する保護基の脱離に適用される。例えばtert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、9-アントリルメトキシカルボニル、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル、ダマンチルオキシカルボニル、トリチル等で保護されたアミノ基；例えばメトキシメチル、tert-ブトキシメチル、2-テトラヒドロピラニル、4-メトキシ-4-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、トリチル等で保護されたヒドロキシル基等の脱保護にも繁用される。使用される酸の好適な例としては、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸；例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸等が挙げられる。

【0033】塩基による方法は、酸による方法と同様にアミド、エステル等を加水分解する一般的な方法の一つであり、対応する保護基の脱離に適用される。例えば、9-フルオレニルメトキシカルボニルで保護されたアミノ基の脱保護には有機塩基類が有効に用いられる。使用される塩基の好適な例としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アル

カリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の炭酸アルカリ土類金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸アルカリ金属、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム等のリン酸アルカリ土類金属、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸水素アルカリ金属ならびにアンモニア水等の無機塩基；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、ピペリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機塩基等が挙げられる。

【0034】還元による方法は、例えばトリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、o-ニトロフェニルアセチル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、イソニコチニルオキシカルボニル、トリチル等で保護されたアミノ基；例えばベンジル、p-ニトロベンジル等で保護されたヒドロキシル基；例えばベンジルオキシメチル、ベンジル、p-ニトロベンジル、フェナシル、2,2,2-トリクロロエチル、ベンズヒドリル等で保護されたカルボキシル基等の脱保護に適用される。使用される還元法の好適な例としては、例えば水素化ホウ素ナトリウムによる還元、亜鉛/酢酸による還元、接触還元等が挙げられる。紫外線による方法は、例えばo-ニトロベンジルで保護されたヒドロキシル基ならびにカルボキシル基の脱保護に用いられる。ヒドラジンによる方法は、例えばフタロイルで保護されたアミノ基（例えばフタルイミド基等）の脱保護に用いられる。フェニルヒドラジンによる方法は、例えばアセトアセチルで保護されたアミノ基の脱保護に用いられる。

【0035】N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウムによる方法は、例えばクロロアセチルで保護されたアミノ基ならびにヒドロキシル基の脱保護に用いられる。テトラブチルアンモニウムフルオリドによる方法は、例えば2-トリメチルシリルエチルカルバメート、シリルエーテル類ならびにシリルエステル類から保護基を除去し、それぞれアミノ基、ヒドロキシル基ならびにカルボキシル基を得る方法として用いられる。酢酸パラジウムによる方法は、例えばアリルエステルから保護基を除去してカルボキシル基を得る方法として用いられる。塩化水銀による方法は、例えばメチルチオメチルで保護されたヒドロキシル基の脱保護に用いられる。ルイス酸による方法は、例えば2-メトキシエトキシメチルで保護さ

れたヒドロキシル基の脱保護に用いられる。使用されるルイス酸の好適な例としては、例えば臭化亜鉛、四塩化チタン等が挙げられる。また上記した一連の反応で得られる、中間体、生成物、最終生成物は、必要に応じて、公知のあるいはそれに準ずる分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0036】また、本発明化合物（例えば、上記（12）、（13）、（14）、（15）および（16）に記載された化合物）は微生物を用いることより製造できる。本製造法において用いられる微生物としては、例えば日本国奈良県の土壌から分離したバチルス・エスピー HC-70株（*Bacillus* sp. HC-70；以下「HC-70株」と称することもある）、日本国愛知県の土壌から分離したバチルス・インソリタス HC-72株（*Bacillus insolitus* HC-72；以下「HC-72株」と称することもある）があげられる。HC-70株の分類学的性状について、常法に従って調べたところ、本菌は通性嫌気性のグラム陽性の運動性桿菌で、細胞の大きさは $1.3 \sim 1.4 \mu\text{m} \times 3.0 \sim 4.2 \mu\text{m}$ であった。内性孢子形成が認められ、孢子の形状は楕円形、形成部位は細胞の中央で孢子嚢の膨張は認められなかった。本菌の化学分類学的性状としては細胞壁ジアミノピメリン酸として meso-ジアミノピメリン酸（meso-DAP）を含み、キノン系はメナキノン-7（MK-7）であり、DNAのG+C含量は35.0mol%であった。主要な菌体脂肪酸は iso-C_{15:0}、C_{16:0}、anteiso-C_{17:0}であった。Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Vol. 2の分類基準から本菌はバチルス属に属する微生物（*Bacillus* sp.）と同定された。本菌は肉汁寒天培地で旺盛に増殖し、カゼイン、ゲラチンおよびでん粉分解能が陽性である。一方、HC-72株の分類学的性状について、常法に従って調べたところ、本菌は好気性のグラム陽性、運動性の桿菌で、細胞の大きさは $1.3 \times 3.0 \sim 4.2 \mu\text{m}$ であった。孢子の形状は球形、形成部位は細胞の中央で孢子嚢の膨張は認められなかった。本菌の化学分類学的性状としては細胞壁ジアミノピメリン酸として meso-ジアミノピメリン酸（meso-DAP）は含まれておらず、キノン系はメナキノン-7（MK-7）であり、DNAのG+C含量は36.8mol%であった。主要な菌体脂肪酸は iso-C_{15:0}、anteiso-C_{16:1}、anteiso-C_{17:1}であった。Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Vol. 2の分類基準から本菌はバチルス属に属する微生物（*Bacillus* sp.）と同定された。さらに、本菌は糖からの酸生成、ゲラチン分解、食塩要求性がすべて認められなかったことから、バチルス・インソリタス（*Bacillus insolitus*）と同定された。

【0037】上記バチルス・エスピー HC-70株は、財団法人発酵研究所（IFO）に1997年6月20日から寄託番号IFO 16098として、また、日本国

通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（NIBH、日本国茨城県つくば市谷田町東1丁目1番3号）に1997年7月2日から寄託番号FERM BP-6001として寄託されている。また、バチルス・インソリタス HC-72株は、財団法人発酵研究所（IFO）に1998年6月1日から寄託番号IFO 16179として、また、日本国通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（NIBH）に1998年6月8日から寄託番号FERM BP-6385として寄託されている。

【0038】バチルス属菌は、微生物の一般的性質として自然的または変異剤によって変異を起こし得る。例えばX線、ガンマ線、紫外線等の放射線の照射、種々の薬剤による処理または薬剤を含有する培地上での培養、その他の手段で変異させて得られる多くの変異株、あるいは自然的に得られる突然変異株であっても、HC-70関連化合物（例、HC-70I、HC-70II、HC-70III、HC-70I-A、HC-70I-Bなど）を生産する性質を有するものはすべて本発明の方法に利用し得る。

【0039】本発明方法の培養に用いられる培地は用いられる菌株が利用し得る栄養源を含むものなら、液状でも固状でもよいが、大量に処理するときには液体培地を用いるのがより適当である。培地には同化し得る栄養源、消化し得る窒素源、無機物質、微量栄養素を適宜配合される。炭素源としては、例えばブドウ糖、乳糖、ショ糖、麦芽糖、デキストリン、でん粉、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ミオイノシトール、油脂類（例、大豆油、オリーブ油、ヌカ油、ゴマ油、ラード油、チキン油など）、窒素源としては、例えば肉エキス、酵母エキス、乾燥酵母、大豆粉、コーン・スチープ・リカー、ペプトン、綿実粉、蔗糖蜜、尿素、アンモニウム塩類（例、硫酸アンモニウム、塩化アンモニウム、硝酸アンモニウム、酢酸アンモニウムなど）その他が利用される。さらにナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む塩類、鉄、マンガン、亜鉛、コバルト、ニッケルなどの金属塩、りん酸、ホウ酸などの塩類や酢酸、プロピオン酸などの有機酸の塩類が適宜利用される。その他、アミノ酸（例、グルタミン酸、アスパラギン酸、アラニン、リジン、バリン、メチオニン、プロリン等）、ビタミン類（例、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ニコチン酸、ビタミンB₁₂、ビタミンC等）、核酸類（例、プリン・ヌクレオチド、ピリミジン・ヌクレオチドおよびその誘導体）等を含ませてもよい。もちろん培地のpHを調節する目的で無機または有機の酸、アルカリ類、緩衝剤等を加え、あるいは消泡の目的で油脂類、表面活性剤等の適量を添加される。

【0040】培養の手段は静置培養、振盪培養あるいは通気攪拌培養等の適宜の手段を選択し得る。大量の処理には、いわゆる深部通気攪拌培養によるのが望ましいことはいまでもない。培養の条件は培地の状態、組成、菌株の種類、培養の手段によって一定しないのは当然で

あるが、それらは通常15℃～37℃の温度で、初発pH約5～9付近に選択するのがよい。とりわけ、培養中期の温度は20℃～30℃、また初発pHは約6～8の条件が望ましい。培養時期も前記の諸条件により一定しないが、該目的化合物濃度が最大となるまで培養するのがよい。これに要する時間は液体培地を用いる振盪培養または通気攪拌培養の場合は通常約1～1.0日間程度である。上記のように培養することによって、後述する化合物 HC-70I、HC-70II、HC-70III およびその類縁体（例えば、HC-70I-A、HC-70I-B など）が生成蓄積され、それぞれの化学的性質に従って培養物から抽出、精製することが可能である。培養物から目的とする HC-70I、HC-70II、HC-70III およびその類縁体（例えば、HC-70I-A、HC-70I-B など）を採取するには、微生物の生産する代謝物をその微生物培養物から採取するのに通常使用される分離手段が適宜利用される。例えば、HC-70I、HC-70II、HC-70III およびその類縁体（例えば、HC-70I-A、HC-70I-B など）は水溶性両性物質の性質を示し、主として培養上清中に含まれるので、まず培養液からろ過あるいは遠心分離によって菌体を除去する。

【0041】得られた培養上清液をさらに精製し、純粋なHC-70I、HC-70II、HC-70III およびその類縁体（例えば、HC-70I-A、HC-70I-B など）を得るには周知の種々のクロマトグラフィー法が有利に用いられる。クロマトグラフィーの担体としては活性炭〔例、クロマト用活性炭または粒状白炭（武田薬品工業社製）等〕、吸着性樹脂〔例、ダイヤイオンHP-20、HP-20SまたはHP-20SS、セパビーズSP-207またはSP-850（三菱化学社製）、アンバーライトXAD-IまたはXAD-II（ローム・アンド・ハース社製、米国）等〕、微結晶セルロース〔例、アビセル（旭化成社製）、フナセル（フナコシ株式会社製）等〕、シリカゲル〔例、キーゼルゲル60（メルク社製、ドイツ）等〕など化合物の吸着性の差を利用するもの、または陽イオン交換樹脂〔例、アンバーライトIR-120、IRC-50またはCG-50（ローム・アンド・ハース社製、米国）、ダウエックス50W（ダウ・ケミカル社製、米国）、ダイヤイオンPK-216またはUBK-510L（三菱化学社製）、CNP-80（バイエル社製、ドイツ）等〕、陰イオン交換樹脂〔例、アンバーライトIRA-402、IRA-67またはIRA-68（ローム・アンド・ハース社製、米国）、ダウエックス1（ダウ・ケミカル社製、米国）、ダイヤイオンSA-21A、PA-406、PA-412またはWA-30（三菱化学社製）等〕、イオン交換セルロース〔C M-セルロース（ファルマシア社製、スウェーデン）等〕、イオン交換セファデックス〔例、QAE-セファデックスまたはCM-セファデックス（ファルマシア社製、スウェーデン）等〕など化合物の官能基の差を利用するもの、あるいは分子ふるい性担体〔例、セファデッ

クスG-10またはLH-20（ファルマシア社製、スウェーデン）等〕など化合物の分子量の差を利用するもの等が有利に用いられる。

【0042】クロマトグラフィーに用いる溶媒としては、担体の種類、性質によって組み合わせが異なるが、例えば水、アルカリ（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、アンモニア等）含有水溶液、酸（例、塩酸、硫酸、酢酸、ギ酸、リン酸等）含有水溶液、塩類含有水溶液（例、食塩水、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液等）および水と混和し得る有機溶媒（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、アセトニトリル等）などの単独あるいは適宜の割合の混合溶媒が用いられる。また、本発明においては目的化合物を精製する場合に分取用高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法も有利に用いられる。この方法を適用する場合、担体としてはオクタデシルシラン（ODS）系、ポリマー系およびシリカゲル系のものが有利に用いられる。例えばODS系の場合、YMCゲル（ワイエムシ社製）あるいはTSKゲル（東ソー社製）などが、ポリマー系の場合、ポリマーにオクタデシル基を導入したODP（旭化成社製）あるいはポリマーにポリアミンを導入したNH2P（旭化成社製）などが用いられる。移動相としては水、酸含有水溶液、塩類含有水溶液、メタノール、アセトニトリルなどの単独あるいは適宜の割合の混合溶液が有利に用いられる。さらに、本発明においては目的化合物を精製する場合に結晶化も有利に用いられる。結晶化に用いる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、アセトニトリルなどの単独あるいは適宜の割合の混合溶媒が用いられる。後述する実施例1および2で得られたHC-70I、IIおよびIIIの物理化学的性質を以下に示す。（それぞれ化合物1、化合物2、化合物3と称する）

【0043】HC-70I（化合物1）

- 1) 外観：無色結晶
- 2) 比旋光度： -8.9° ($c=0.53$, $0.1N$ HC, $24^{\circ}C$)
- 3) 分子量：FAB-マスマスペクトル； m/z 654 ($M+H$)⁺
- 4) 元素分析値：(%) (水分1モルとして計算)
実測値；C, 55.23；H, 8.03；N, 10.47
計算値；C, 55.43；H, 7.95；N, 10.42
- 5) 分子式： $C_{31}H_{51}N_5O_{10}$
- 6) UVスペクトル： λ_{max} (ϵ)
水中；258 nm (310)
- 7) IRスペクトル：KBr錠剤中、主な吸収を示す（波数、 cm^{-1} ）。
3300, 2960, 1640, 1540, 1400, 1050, 700
- 8) ^{13}C -NMRスペクトル：DMSO- d_6 中、以下のシグナルが認められる、(75 MHz、 δ ppm：図1)

172.8, 172.6, 172.4, 172.3, 170.7, 142.6, 128.0, 126.5, 126.5, 71.0, 70.9, 67.2, 60.5, 59.1, 57.2, 51.1, 50.9, 49.0, 41.1, 40.5, 30.9, 30.7, 24.0, 23.0, 21.3, 19.3, 19.1, 18.1, 16.8

9) アミノ酸分析: 6N塩酸中、110℃で72時間加水分解後、分析。

ロイシン (1モル)、バリン (2モル)

10) 呈色反応:

陽性; ニンヒドリン、グレイグ・リーバック反応

陰性; エールリッヒ、坂口反応

11) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC):

カラム; YMC-Pack ODS-A, A-312, 150×6.0 mm (ワイエムシイ社製)

移動相; 15% (v/v) アセトニトリル/0.02Mリン酸緩衝液 (pH 4.5)

流速; 1.0 ml/分

検出法; UV吸収、214 nm

保持時間; 16.8分

12) 薄層クロマトグラフィー (TLC):

担体; シリカゲル60F₂₅₄, 0.25 mm (メルク社製、ドイツ)

展開溶媒; n-ブタノール/酢酸/水 (12:3:5)

Rf 値; 0.45

【0044】HC-70II (化合物2)

1) 外観: 無色結晶

2) 比旋光度: -6.9° (c=0.50, 0.1N HCl, 24℃)

3) 分子量: FAB-マスマスペクトル; m/z 555 (M+H)⁺

4) 元素分析値: (%) (水分3モルとして計算)

実測値; C, 51.44; H, 7.84; N, 9.32

計算値; C, 51.30; H, 7.95; N, 9.20

5) 分子式: C₂₆H₄₂N₄O₉

6) UVスペクトル: λ_{max} (ε)

水中; 257 nm (270)

7) IRスペクトル: KBr錠剤中、主な吸収を示す (波数、cm⁻¹)。3370, 2970, 2940, 1680, 1630, 1520, 1400, 1050, 690

8) ¹³C-NMRスペクトル: DMSO-d₆/トリフルオロ酢酸 (9:1) 中、以下のシグナルが認められる。

(75 MHz, δ ppm: 図2)

173.3, 173.0, 172.7, 168.3, 142.6, 128.7, 127.4, 127.1, 71.9, 71.5, 68.1, 61.2, 58.0, 52.0, 49.5, 41.5, 40.8, 30.5, 24.6, 23.4, 21.9, 18.8, 17.9

9) アミノ酸分析: 6N塩酸中、110℃で24時間加水分解後、分析。

ロイシン (1モル)、バリン (1モル)

10) 呈色反応:

陽性; ニンヒドリン、グレイグ・リーバック反応

陰性; エールリッヒ、坂口反応

11) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC):

カラム; YMC-Pack ODS-A, A-312, 150×6.0 mm (ワイエムシイ社製)

移動相; 15% (v/v) アセトニトリル/0.02Mリン酸緩衝液 (pH 4.5)

流速; 1.0 ml/分

検出法; UV吸収、214 nm

保持時間; 8.1分

12) 薄層クロマトグラフィー (TLC):

担体; シリカゲル60F₂₅₄, 0.25 mm (メルク社製、ドイツ)

展開溶媒; n-ブタノール/酢酸/水 (12:3:5)

Rf 値; 0.41

【0045】HC-70III (化合物3)

1) 外観: 無色結晶

2) 比旋光度: -6.7° (c=0.55, 0.1N HCl, 24℃)

3) 分子量: FAB-マスマスペクトル; m/z 456 (M+H)⁺

4) 元素分析値: (%) (水分1モルとして計算)

実測値; C, 53.14; H, 7.14; N, 8.98

計算値; C, 53.27; H, 7.45; N, 8.87

5) 分子式: C₂₁H₃₃N₃O₈

6) UVスペクトル: λ_{max} (ε)

水中; 257 nm (350)

7) IRスペクトル: KBr錠剤中、主な吸収を示す (波数、cm⁻¹)。3390, 2970, 2930, 1660, 1540, 1400, 1070, 1050, 700

8) ¹³C-NMRスペクトル: DMSO-d₆中、以下のシグナルが認められる。 (75 MHz, δ ppm: 図3)

174.3, 172.9, 172.4, 142.7, 127.9, 126.5, 71.2, 70.8, 67.6, 60.9, 52.3, 51.2, 49.0, 42.8, 41.3, 23.9, 23.0, 21.7

9) アミノ酸分析: 6N塩酸中、110℃で24時間加水分解後、分析。

ロイシン (1モル)

10) 呈色反応:

陽性; ニンヒドリン、グレイグ・リーバック反応

陰性; エールリッヒ、坂口反応

11) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC):

カラム; YMC-Pack ODS-A, A-312, 150×6.0 mm (ワイエムシイ社製)

移動相; 15% (v/v) アセトニトリル/0.02Mリン酸緩衝液 (pH 4.5)

流速; 1.0 ml/分

検出法; UV吸収、214 nm

保持時間; 6.0分

12) 薄層クロマトグラフィー (TLC):

担体; シリカゲル60F₂₅₄, 0.25 mm (メルク社製、ドイツ)

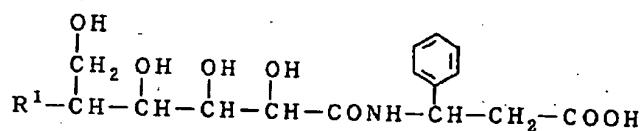
展開溶媒；n-ブタノール/酢酸/水（12：3：5）

Rf 値；0.35

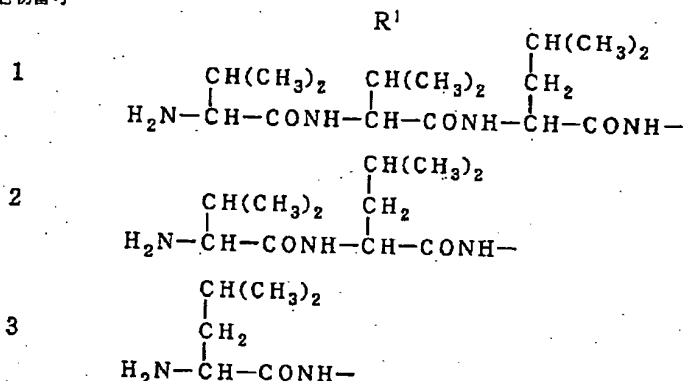
【0046】HC-70I、II および III（それぞれ、

化合物1、2、3）の構造式は下記の通りである。

【化21】



化合物番号



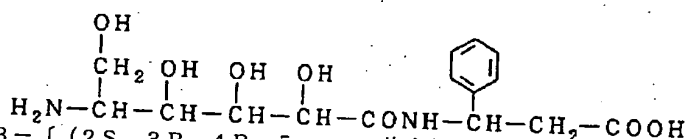
【0047】化合物1は、(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (HC-70I、実施例2の化合物)、化合物2は、(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (HC-70II、実施例1の化合物)、また、化合物3は、(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (HC-70III、実施例1の化合物)である。

【0048】R¹=NH₂である化合物またはその塩は、化合物1、2あるいは3またはその塩を酵素と反応

させることにより製造することができる。用いられる酵素としては、例えばエキソペプチダーゼ（例、ロイシンアミノペプチダーゼ等）、蛋白分解酵素〔例、アクチナーゼE（科研製薬社製）等〕などが挙げられる。該反応は、通常水溶液中で行われ、pHを調整する目的で無機または有機の酸またはアルカリ類、緩衝剤などを加えても差し支えない。反応温度は、酵素反応が進行する限り特に限定されないが、通常約10℃ないし50℃、好ましくは20℃ないし40℃で行われる。反応時間は、用いられる酵素の種類および量、反応温度、溶液のpHなどにより異なるが、通常数分から数十時間反応させる。

【0049】この様にして得られるR¹=NH₂の化合物（化合物5）の構造式は下記の通りである。

【化22】



化合物5は、(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸（実施例4の化合物）である。また、化合物5は、例えば、バチルス・エスピー HC-70株およびバチルス・インソリタス HC-72株の培養液中に生成蓄積されるので、前述の方法と同様の方法により培養物から精製することができる。

【0050】式(I)で表される化合物またはその塩は、以下、化合物(I)と称することもある。本発明化合物(I)の塩としては薬理学的に許容しうる塩基との

塩または酸との塩があげられる。塩基との塩としては、例えばアルカリ金属（例、ナトリウム、カリウム等）との塩あるいはアルカリ土類金属（例、カルシウム、マグネシウム等）との塩などが挙げられる。酸との塩としては、例えば無機酸（例、塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、リン酸等）との塩あるいは有機酸（例、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸等）との塩などが挙げられる。また、一般式(I)で表される化合物またはその水

和物および非水和物も本発明の範囲に包含されるものである。

【0051】本発明化合物 (I) は、自体公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離、精製することができる。また、本発明化合物 (I) の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離、精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。本発明化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体または回轉異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物に包含されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれ単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明に包含される。光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いるかもしくは最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、下記の分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法などが用いられる。

【0052】(1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物とで塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

(2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム (キラルカラム) にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM (トーソー社製) などのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液 (例、リン酸緩衝液など)、有機溶媒 (例、エタノール、メタノール、アセトニトリルなど) を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeXCB (ジーエルサイエンス社製) などのキラルカラムを使用して分離する。

(3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段 (例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法など) などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内に水酸基または1ないし2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸 (例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル) フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸など) などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジア

ステレオマーが得られる。一方、本発明化合物がカルボン酸を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、もとの化合物の光学異性体に変換される。本発明化合物 (I) またはその塩は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。該水和物としては、例えば0.5水和物、1水和物、1.5水和物、2水和物、2.5水和物、3水和物、3.5水和物、4水和物などが挙げられる。

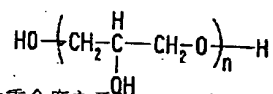
【0053】本発明化合物 (I) またはその塩 (以下、「本発明化合物」と略記することもある) は、毒性が低く、優れた医薬用生理活性作用を有し、例えば抗菌作用、特にヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリコバクター属菌に対する強い抗菌活性を有するために、ヘリコバクター・ピロリの感染または/および感染したヘリコバクター・ピロリが産生するアンモニアに起因する疾患 [例えば、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、胃炎 (慢性胃炎を含む)、胃癌、胃MALTリンパ腫、肝性脳症、糖尿病、じんま疹など] の予防又は治療に有効である。従って、本発明化合物 (I) を含有する本発明組成物 (製剤) は、例えば安全な抗菌剤および抗潰瘍剤などとして、ヒト等の哺乳動物 (例えば、人、犬、猫、サル、ラット、マウス、馬、牛等) に、単独または薬理学的に許容されうる単体と共に、経口的又は非経口的に投与することができるが、通常は経口的な投与が好ましい。経口投与する場合の剤形の例としては、例えば錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤 (ソフトカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等があげられる。また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等があげられる。

【0054】本発明の胃粘膜付着性組成物 (胃粘膜付着性製剤) としては、例えば、(a) 抗ヘリコバクター・ピロリ作用を示す本発明化合物 (I)、(b) 脂質および/またはポリグリセリン脂肪酸エステル、および (c) 水で粘性を生じる物質 (水の存在により胃粘膜に吸着するに十分な粘性を生じる物質、以下、粘性物質ということもある) を含有する組成物である。該組成物は、例えば、胃粘膜に付着および/または胃粘膜内に滞留 (少なくとも胃等の粘膜に付着および/または胃内に滞留) して、薬効成分 (例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ作用物質) を適当な速度で放出し、増強された薬効活性 (抗ヘリコバクター・ピロリ活性等) を発揮する組成物である。胃粘膜付着性組成物としては、例えば、(a) 抗ヘリコバクター・ピロリ作用を示す本発明化合物 (I)、(b) 脂質および/またはポリグリセリン脂肪酸エステル、および (c) 水で粘性を生じる物質の他に、好ましくは (d) 水で粘性を生じる物質の膨潤剤

(例えば、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等)を含有する組成物である。該組成物は、その形状も、本発明の目的が達成される限り特に限定されないが、固形のものが好ましく、とりわけマトリックス状またはマトリックスを含有するもの等が好ましい。該マトリックスとしては例えば、上記(a)、(b)ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび(c)を配合してなる胃粘膜附着性マトリックス、または(a)、(b)脂質および(c)を配合してなる胃粘膜附着性マトリックスが挙げられる。該胃粘膜附着性マトリックスの好ましい例としては、(b)ポリグリセリン脂肪酸エステルを配合してなる胃粘膜附着性マトリックス等が挙げられる。本発明の胃粘膜附着性組成物として好ましくは、さらに(d)水で粘性を生じる物質の膨潤剤を含有する組成物である。前記(a)、(b)、(c)および/または(d)の成分を含有する胃粘膜附着性マトリックスとしては、ポリグリセリン脂肪酸エステルまたは脂質を含むマトリックスの中に粘性物質が分散しているもの、またはそのマトリックスが粘性物質で被覆されているもの等が好ましい。胃粘膜附着性マトリックスの融点は例えば約30ないし約120℃、好ましくは約40ないし約120℃である。

【0055】本発明に用いられるポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、ポリグリセリンと脂肪酸のエステルであるかぎりモノエステルまたはポリエステル(ジエステル、トリエステル等)のいずれでもよい。ポリグリセリン脂肪酸エステルは、結晶多形を示さず、しかも薬効成分との相互作用が殆どないという特性を有するため、共存する薬効成分が殆ど失活せず、長期にわたり安定に保持される。ポリグリセリンは、「1分子中にn個(環状)~(n+2)個(直鎖・分枝状)の水酸基と、(n-1)個(直鎖・分枝状)~n個(環状)のエーテル結合を有する多価アルコール」〔「ポリグリセリンエステル」阪本薬品工業株式会社編集、発行(1994年10月4日)〕であり、直鎖もしくは分枝状のいずれでもよい。例えば下記式

【化23】



(式中、nは重合度を示し、2以上の整数である。)で表される化合物等が使用できる。nは通常、約2ないし約50、好ましくは約2ないし約20、さらに好ましくは約2ないし約10である。該ポリグリセリンの具体例としては、例えばジグリセリン、トリグリセリン、テトラグリセリン、ペンタグリセリン、ヘキサグリセリン、ヘプタグリセリン、オクタグリセリン、ノナグリセリン、デカグリセリン、ペンタデカグリセリン、エイコサグリセリン、トリアコンタグリセリン等が挙げられる。これらポリグリセリンの中で例えば、テトラグリセリ

ン、ヘキサグリセリン、デカグリセリン等が汎用される。脂肪酸としては、例えば、炭素数約8ないし約40、好ましくは約12ないし約25、さらに好ましくは約15ないし約22の飽和または不飽和脂肪酸等が挙げられる。該脂肪酸としては、例えばステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノール酸、カプリル酸、カプリン酸、ペヘン酸等が好ましい。

【0056】ポリグリセリン脂肪酸エステルの具体例としては、例えばペヘン酸ヘキサ(テトラ)グリセリド、カプリル酸モノ(デカ)グリセリド、カプリル酸ジ(トリ)グリセリド、カプリン酸ジ(トリ)グリセリド、ラウリン酸モノ(テトラ)グリセリド、ラウリン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、ラウリン酸モノ(デカ)グリセリド、オレイン酸モノ(テトラ)グリセリド、オレイン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、オレイン酸モノ(デカ)グリセリド、オレイン酸ジ(トリ)グリセリド、オレイン酸ジ(テトラ)グリセリド、オレイン酸セスキ(デカ)グリセリド、オレイン酸ペンタ(テトラ)グリセリド、オレイン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド、オレイン酸デカ(デカ)グリセリド、リノール酸モノ(ヘプタ)グリセリド、リノール酸ジ(トリ)グリセリド、リノール酸ジ(トリ)グリセリド、リノール酸ジ(テトラ)グリセリド、リノール酸ジ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸モノ(ジ)グリセリド、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド、ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド、ステアリン酸モノ(デカ)グリセリド、ステアリン酸トリ(テトラ)グリセリド、ステアリン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸トリ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸デカ(デカ)グリセリド、パルミチン酸モノ(テトラ)グリセリド、パルミチン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸モノ(デカ)グリセリド、パルミチン酸トリ(テトラ)グリセリド、パルミチン酸トリ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸セスキ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸ペンタ(テトラ)グリセリド、パルミチン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸デカ(デカ)グリセリド、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル(ポリグリセリンポリリシノレート)等が挙げられる。

【0057】好ましいポリグリセリン脂肪酸エステルとしては例えばペヘン酸ヘキサ(テトラ)グリセリド(例えば阪本薬品工業(株)製、商品名HB-310、理研ビタミン(株)製、ボエムJ-46B等)、ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(例えば阪本薬品工業(株)製、商品名PS-310等)、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(例えば阪本薬品工業(株)製、商品名MS-310等)、ステアリン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド(例えば阪本薬品工業(株)製、商品名PS-500等)、ステアリン酸モノ(デカ)グリセリド、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル(ポリグリセリンポ

リリシノレート（例えば、テトラグリセリンポリリシノレート（例えば阪本薬品工業（株）製、商品名CRS-75等）等）またはそれらの混合物等が挙げられる。上記のポリグリセリン脂肪酸エステルは単独で、または2種以上、好ましくは2ないし3種の混合物として用いられる。ポリグリセリン脂肪酸エステルの分子量は、通常約200ないし約5000、好ましくは約300ないし約3000、より好ましくは約2000ないし約3000である。ポリグリセリン脂肪酸エステルのHLB（親水性親油性バランス（Hydrophile-lipophile balance））は通常約1ないし約22、好ましくは約1ないし約15、さらに好ましくは約1ないし約9、とりわけ好ましくは約1ないし約4程度である。HLBの異なる2種以上のポリグリセリン脂肪酸エステルを適宜混合して目的とするHLBを調整してもよい。ポリグリセリン脂肪酸エステルのHLBを調整すると、薬効成分の放出性、および溶出性をコントロールできる。

【0058】ポリグリセリン脂肪酸エステルは、薬効成分（例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ作用物質等）、粘性物質、粘性物質の膨潤剤（例えば、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等）の選択、組み合わせおよび組成物の形態等に応じて適宜選択することができるが、好ましくは常温（約15℃）で固型のものが使用される。ポリグリセリン脂肪酸エステルの融点は、例えば、約15℃ないし約80℃、好ましくは約30℃ないし約75℃、さらに好ましくは約45℃ないし約75℃程度である。ポリグリセリン脂肪酸エステルは、薬効成分、医薬組成物の形態に応じて適宜選択することができるが、グリセリンの重合度が約2ないし約16である種々のグリセリン重合体のものが好ましく、特に約2ないし約10のものが好ましい。また、その（重合度+2）個の水酸基の少なくとも1つ、好ましくは約60%以上、好ましくは約80%以上に脂肪酸がエステル結合したものである。該脂肪酸は飽和型が好ましい。炭素数約6ないし約22個、さらに好ましくは約15ないし約25個、とりわけ好ましくは約18個ないし約22個の飽和脂肪酸である。エステル化結合する脂肪酸は同じ種類のものでも、異なる種類のものでもよい。2種以上のポリグリセリン脂肪酸エステルを混合物として使用してする固形の本発明組成物を製造する場合、最終目的物である組成物が常温で固型である限り、液状のポリグリセリン脂肪酸エステルと併用してもよい。胃粘膜付着性マトリックスとして、ポリグリセリン脂肪酸エステルが用いられる場合、ポリグリセリン脂肪酸エステルの使用量は、例えば、組成物中約5ないし約98重量%、好ましくは約20ないし約95重量%、より好ましくは約40ないし約95重量%である。また、例えば重量換算で、組成物中の薬効成分に対して約0.01ないし約15000倍、好ましくは約0.1ないし約1000倍であり、より好ましくは約0.1ないし約

100倍である。

【0059】本発明に用いられる脂質としては、融点約40ないし約120℃、好ましくは約40ないし約90℃のものが挙げられる。脂質としては、例えば、炭素数約14ないし約22の飽和脂肪酸（例えばミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ペヘン酸またはその塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩））；炭素数約16ないし約22の高級アルコール（例えば、セチルアルコール、ステアシルアルコール等）；上記脂肪酸とのモノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド（例えば、1-モノステアリン、1-モノパルミチン）等である脂肪酸グリセリンエステル；油脂類（例えば、ヒマシ油、綿実油、牛脂等油脂およびこれらの硬化油）；ロウ（例えば、ミツロウ、カルナウバロウ、鯨ロウ等）；炭化水素類（例えば、パラフィン、マイクロクリスタリン等）；ホスホリピッド（例えば、水添レシチン等）等が挙げられる。これらの脂質の中でも、例えば油脂類、ロウ類、炭素数、約14ないし約22の飽和脂肪酸、炭素数約16ないし約22の高級アルコール、炭化水素類等が好ましく、さらに硬化綿実油、硬化ヒマシ油、硬化大豆油、カルナウバロウ、ステアリン酸、ステアシルアルコール、マイクロクリスタリンワックス等が好ましい。特に好ましくは硬化ヒマシ油、カルナウバロウである。胃粘膜付着性マトリックスとして脂質が用いられる場合、脂質の使用量は、例えば、組成物中約5ないし約98重量%、好ましくは約20ないし約95重量%、より好ましくは約40ないし約95重量%である。また、例えば重量換算で、組成物中の薬物に対して約0.01ないし約15000倍、好ましくは約0.1ないし約1000倍であり、より好ましくは約0.1ないし約100倍である。前記ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび脂質は混合して用いてもよく、例えばポリグリセリン脂肪酸エステルとロウ類、ポリグリセリン脂肪酸エステルと硬化油等が用いられる。具体的にはペヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリト、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油、マイクロクリスタリンワックス、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（ポリグリセリンポリリシノレート（例えば、テトラグリセリンポリリシノレート等））等から選ばれた2種またはおよび3種以上の混合物である。

【0060】本発明組成物として、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質に粘性物質を配合してなる胃粘膜付着性マトリックス等に用いられる場合、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび脂質の総使用量は、例えば、組成物中約5ないし約98重量%、好ましくは約20ないし約95重量%、より好ましくは約40ないし約95重量%である。また、例えば重量換算で、組成物中の薬物に対して約0.01ないし約15000倍、好ましくは約0.1ないし約1000倍であり、より好ま

しくは約0.1ないし約100倍である。さらに前記ポリグリセリン脂肪酸エステルを含むマトリックスに、脂質を含有させてもよい。脂質としては、製剤上許容する水不溶性物質であり、かつ薬物の溶出速度を調整する作用を有するものが用いられる。例えば前記した脂質が挙げられる。脂質とポリグリセリン脂肪酸エステルとを併用する場合、脂質およびポリグリセリン脂肪酸エステルの使用量は、胃粘膜への付着性が損なわれない範囲であればよく、例えば、重量換算で、上記した総使用量の範囲内で、脂質はポリグリセリン脂肪酸エステルの約0.01ないし約1000倍、好ましくは約0.1ないし約200倍、さらに好ましくは約0.1ないし約100倍、とりわけ好ましくは約1ないし約10倍である。

【0061】本発明に用いられる、粘性物質の膨潤剤は後述する粘性物質を膨潤させるか、あるいは水分による粘性物質の膨潤を促進するものであって、製剤的に許容される物質であれば特に制限されないが、例えばカードラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が好ましく用いられる。本発明組成物における、粘性物質の膨潤剤の使用量は胃粘膜付着性組成物総重量の約0.5ないし約50重量%、好ましくは約1ないし約40重量%、さらに好ましくは約1ないし約30重量%である。

【0062】本発明に用いられるカードランは微生物(*Alcaligenes faecalis* var *myxogenes* 等)が産生する直鎖の水不溶性多糖類(β -1,3-グルカン)であり、カードラン10C3K, 13140, 12607, 12665, 13127, 13256, 13259, 13660 (New Food Industry, 20巻, No. 10, 49頁(1978年))等が知られているが、製剤基剤あるいは賦形剤等として製剤学上利用可能なものであればいずれでもよく、例えば、カードランN(食品添加物)等が好ましく用いられる。本発明組成物におけるカードランの使用量は胃粘膜付着性組成物総重量の約0.5ないし約50重量%、好ましくは約1ないし約40重量%、さらに好ましくは約1ないし約30重量%である。

【0063】本発明に用いられる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、セルロースの水酸基がヒドロキシプロポキシル基で置換されており、ヒドロキシプロポキシル基の含量が5.0ないし16.0%と規定されている(第12改正日本薬局方)。ヒドロキシプロポキシル基の含量が前記の範囲内であれば本発明に用いることができるが、例えばL-HPC(信越化学工業(株))等が用いられ、特に、ヒドロキシプロポキシル基の含量が7.0ないし13.0%のものが好ましく用いられる。具体的には、その範囲で置換基の含量および粒度を変化させた品種、例えば、LH-11(ヒドロキシプロポキシル基10.0ないし12.9%、粒度150 μ m パス98%以上、180 μ m オン0.5%以下)、LH-20(ヒドロキシプロポキシル基13.0ないし16.0%、粒度75 μ m パス90%以上、106 μ m オン1.0%

以下)、LH-21(ヒドロキシプロポキシル基10.0ないし12.9%、粒度75 μ m パス90%以上、106 μ m オン1.0%以下)、LH-22(ヒドロキシプロポキシル基7.0ないし9.9%、粒度75 μ m パス90%以上、106 μ m オン1.0%以下)、LH-31(ヒドロキシプロポキシル基10.0ないし12.9%、平均粒子径30 μ m 以下、粒度45 μ m パス50%以上、75 μ m オン5.0%以下)等を用いることができ、より好ましくはLH-22またはLH-31が用いられる。本発明組成物における低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの使用量は、胃粘膜付着性組成物総重量の約0.5ないし約50重量%、好ましくは約1ないし約40重量%、さらに好ましくは約1ないし約30重量%である。

【0064】本発明に用いられる粘性物質は、水により粘性が発現し、胃粘膜に対して付着性を示すとともに、製剤的に許容される物質であれば特に制限されないが、水により膨潤し、著しく増粘する物質が好ましい。粘性物質としては、例えば合成ポリマー、天然粘性物質等が挙げられる。該合成ポリマーとしては20℃における該ポリマーの2%水溶液の粘度が、約3ないし約5000cps、好ましくは約10ないし約3000cps、さらに好ましくは約15ないし約3000cpsを示すものが好適である。但し、中和により増粘する塩基性あるいは酸性のポリマーの場合には、20℃における0.2%中和液の粘度が、約100ないし約5000cps、好ましくは約100ないし約2000cps、さらに好ましくは約1500ないし約10000cpsを示すポリマーが好ましい。粘性物質の粘度は、ブルックフィールド型回転粘度計(Brookfield viscometer)をもちいて20℃で測定するものとする。上記ポリマーとしては、好ましくは酸性ポリマーが挙げられ、その例としては、カルボキシル基、スルホ基またはこれらの塩を有する、ポリマーが挙げられる。特に好ましくは、カルボキシル基またはその塩を有するポリマーである。

【0065】カルボキシル基またはその塩を有するポリマーとしては、例えばアクリル酸を構成モノマーとするアクリル酸系重合体(共重合体も含む)とその塩(以後、単にアクリル酸重合体と記載することもある)が好ましく挙げられる。該塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、等の1価の金属塩、マグネシウム、カルシウム塩等の2価の金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。アクリル酸系重合体またはその塩としては、カルボキシル基を約58ないし約63重量%を含み、分子量約20万ないし約600万、好ましくは約100万ないし約600万、さらに好ましくは約100万ないし約500万のポリマーが挙げられる。好ましいアクリル酸系重合体またはその塩には、アクリル酸単独重合体とその塩も含まれる。このようなポリマーは、日本薬局方外医薬品成分規格(1986年10月)にカルボキシビニルポリマ

一として記載されている。前記アクリル酸系重合体の具体例としては、例えばカーボマー（商品名：カーボポール（以下、カーボポールと称する）ザ・ビーエフグッドリッチ社（The B. F. Goodrich Company）940、934、934P、941、1342、974P、971P（NF XVIII）、EX214等、ハイビスワコー103、104、105、204（和光純薬株式会社）、NOV EON AA1（The B. F. Goodrich Company）、カルシウムポリカーボフィル（USP XXIII）等が挙げられる。

【0066】天然粘性物質としては例えばムチン、カンテン、ゼラチン、ペクチン、カラギーナン、アルギン酸ナトリウム、ローストビンガム、キサントガム、トラガントガム、キトサン、プルラン、ワキシースターチ、スクラルフェート、カードラン、セルロースおよびその誘導体（例、セルローススルフェート等）が挙げられる。好ましくはヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。本発明で用いられる粘性物質としては、アクリル酸系重合体またはその塩が好ましい。これらの粘性物質は、単独であるいはこれらの2種以上を併用してもよい。本発明組成物における粘性物質の使用量は、胃粘膜付着性医薬組成物中、例えば、約0.005ないし約99重量%、好ましくは約0.5ないし約45重量%、さらに好ましくは約1ないし約30重量%、特に好ましくは約1ないし約25重量%である。例えばポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/またはは脂質を含むマトリックス中に粘性物質が分散している場合、粘性物質は全重量の約0.005ないし約95重量%、好ましくは約0.5ないし約30重量%、さらに好ましくは約1ないし約25重量%、とりわけ好ましくは約1ないし約20重量%であり、マトリックスが粘性物質で被覆されている場合、全重量の約0.005ないし約95重量%、好ましくは約0.5ないし約30重量%、さらに好ましくは約1ないし約25重量%、なかでも好ましくは約1ないし約20重量%である。

【0067】本発明組成物が、粘性物質の膨潤剤としてカードランを含有する場合、カードランは粘性物質としても用いるので、該組成物は他の粘性物質を含有することなく胃粘膜付着性を有することができる。この場合、カードランは付着性の付与の目的で、上記の範囲を超えて配合してもよい。前記ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/またはは脂質を含むマトリックスの中に粘性物質が分散している胃粘膜付着性組成物としては、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/またはは脂質、粘性物質、カードランおよび/またはは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび薬物が組成物中に分散していればよい。分散方法は自体公知の方法が採用される。

【0068】本発明製剤中の化合物（I）の含有量は、

通常2～85重量%、好ましくは5～70重量%である。本発明化合物（I）を含む医薬製剤（特に胃粘膜付着性製剤）を製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる添加剤（例、希釈剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等）を適宜、適量含有させて製造することができる。例えば、化合物（I）を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤、顆粒剤および細粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤およびカプセル剤に製する場合には、賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には、甘味剤等を、乳剤および懸濁剤に製する場合には、懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等があげられる。結合剤の例としては、5～10重量%デンプンのり液、10～20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1～5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等があげられる。崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等があげられる。滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等があげられる。甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等があげられる。界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシリル40等があげられる。懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等があげられる。乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等があげられる。更に、本化合物（I）を上記の剤形に製造する場合には、所望により、製剤分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適宜、適量添加することができる。

【0069】以下に、本発明における胃粘膜付着組成物の製造方法の例を示す。

1) 胃粘膜付着性組成物が常温で固型である場合、胃粘膜付着性固型組成物の製造方法としては自体公知の手段が採用される。例えば、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/またはは脂質を融点以上に加熱して溶解し、粘性物質および抗ヘリコバクター・ピロリ剤、カードランおよび/またはは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを同時にまたは別々に添加して分散した後、冷却する方法

が挙げられる。加熱温度は例えば、約40℃ないし約150℃、好ましくは約50℃ないし約110℃、さらに好ましくは約50℃ないし約100℃である。前記の方法は慣用の造粒機等を用いればよく、例えば、噴霧冷却、例えば、スプレーチリング等により球形の固型剤（例、顆粒剤、細粒剤）とするのが望ましい。スプレーチリングは、例えば、10ないし6000回転/分、好ましくは900ないし6000回転/分、より好ましくは1000ないし5000回転/分の高速回転ディスク上に一定流速で、溶解したポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質中に粘性物質、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび薬物が分散した混合物を滴下することにより、行うことができる。例えば、回転ディスクとしては、例えば、直径5ないし100cm好ましくは、直径10ないし20cmの平滑円盤、例えば、アルミニウム製円盤等が使用できる。また、溶解した前記混合物の滴下速度は、所望する粒径に応じて選択できるが、通常、約1gないし約1000g/分、好ましくは約2gないし約200g/分、とりわけ好ましくは約5gないし約100g/分である。このようにして得られた粒状物は、より真球に近い形、後工程でのコーティング時に、均一なコーティング被膜を効率よく形成できる。

【0070】前記方法以外に、例えば、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質中に粘性物質およびカードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび薬物を練合等により分散して造粒することにより調製する方法等を採用してもよい。この際使用する溶媒としては、慣用の溶媒（例えば、メタノール、アセトニトリル、クロロホルム等）が挙げられる。さらに例えば溶解造粒法を用いて該固型組成物を製造してもよい。溶解造粒法としては、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質を、それらの融点近傍、例えば融点から約5℃下回る温度範囲で加熱溶解し、上記スプレーチリング等の造粒工程に付し、細粒とし、これと粘性物質および抗ヘリコバクター・ピロリ剤およびカードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを所望の温度で加熱しながら浮遊または混合させて胃粘膜付着性マトリックスとする方法等が挙げられる。この場合には、薬物に対する熱の作用を抑制できる。

【0071】ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質を含むマトリックスが粘性物質で被覆されている固型組成物は、該固型組成物が粘性物質単独、または粘性物質および粘性物質の膨潤剤（例えば、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等）、好ましくは粘性物質単独、または粘性物質および粘性物質の膨潤剤（例えば、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等）を含有するコーティング剤で被覆されていけばよい。コーティング

剤は前記ポリグリセリン脂肪酸エステル、前記脂質および水不溶性ポリマーの少なくとも1つの成分を含んでもよい。この場合、前記固型組成物中の成分に対して相溶性に乏しいか、相溶しない粘性物質を用いると、粘性物質が分散した被膜で固型組成物を被覆できる。さらにコーティング剤は、前記添加物を含有していてもよい。

【0072】水不溶性ポリマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（日本薬局方第12改正）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（信越化学工業（株）製）、カルボキシメチルエチルセルロース（フロイント産業社製、CMEC、日本薬局方外医薬品成分規格1986）、セルロースアセテートトリメリテート（イーストマン（Eastman）社製）、セルロースアセテートフタレート（日本薬局方第12改正）、エチルセルロース（旭化成（株）社製）、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（レームファルマ社製、商品名、オイドラギットRS-100、RL-100、RL-PO、RS-PO、RS-30D、RL-30D）、メタアクリル酸アクリル酸エチルコポリマー（レームファルマ社製、商品名、オイドラギットL100-55）、メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー（レームファルマ社製、商品名、オイドラギットL100、S-100）、オイドラギットL30D-55、オイドラギットNE-30D（レームファルマ社製）、ポリビニルアセテート（カラルコン（COLORCON）社製）等が挙げられる。これらの水不溶性ポリマーは1種またはこれらの2種以上の混合物が用いられる。

【0073】コーティング剤中の粘性物質の使用量は、コーティング剤中の固型成分全体の約0.005ないし約100重量%、好ましくは約0.05ないし約95重量%、さらに好ましくは約0.05ないし約30重量%、より好ましくは約1ないし約10重量%である。またコーティング剤として、ポリグリセリン脂肪酸エステル、脂質および水不溶性ポリマーの少なくとも1つの成分と粘性物質を併用する場合、粘性物質の使用量は、コーティング剤中の固型成分全体に対して、約0.05ないし約95重量%、好ましくは約0.5ないし約95重量%、より好ましくは約0.5ないし約30重量%、さらに好ましくは約5ないし約30重量%、とりわけ好ましくは約5ないし約25%である。さらにコーティング剤において、ポリグリセリン脂肪酸エステル、脂質および水不溶性ポリマーから選択された2種以上の成分を併用してもよく、この場合、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質の総量1重量部に対して、他の成分の使用量は約0.0001ないし約1000重量部、好ましくは約0.01ないし約100重量部、さらに好ましくは約0.01ないし約10重量部である。コーティング剤の被覆量は、固型組成物の種類、所望する粘膜に

対する付着性等に応じて選択できる。固型組成物に対するコーティング量は、例えば錠剤では、約0.1ないし約30重量%、好ましくは約0.5ないし約20重量%であり、細粒剤では約0.1ないし約100重量%、好ましくは約1ないし約50重量%である。

【0074】被覆に際しては、必要に応じて、一般的に用いられる前記添加剤をコーティング剤に添加して被覆してもよく、コーティング剤と、前記添加剤をそれぞれ別々に用いて被覆してもよい。添加剤の使用量は例えばコーティング剤の固型分に対して約0.1ないし約70重量%、好ましくは約1ないし約50重量%、より好ましくは約20ないし約50重量%である。被覆方法としては、自体公知の方法、例えば、パンコーティング法、流動コーティング法、転動コーティング法等が採用できる。コーティング剤が水または有機溶媒を含む溶液または分散液である場合には、スプレーコーティング法も採用できる。前記水または有機溶媒の種類は特に制限されず、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類；アセトン等のケトン類；クロロホルム、ジクロロメタン、トリクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等が使用できる。コーティング剤において、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質を用いる場合、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質と必要に応じてその他の添加剤とを加熱溶解して混合し、水と混和して乳化した後、固型組成物の表面に噴霧し、乾燥することにより、被覆組成物としてもよい。またコーティングパンのような装置で、予熱した固型組成物にコーティング剤を投入して溶解、展延させることにより被覆組成物としてもよい。固型組成物は、通常約25ないし約60℃、好ましくは約25ないし約40℃で被覆することができる。

【0075】被覆に要する時間は、コーティング方法、コーティング剤の特性や使用量、固型組成物の特性等を考慮して適宜選択できる。胃粘膜付着性固型組成物において、胃内で前記粘性物質による粘膜付着性が確保される限り、必要に応じて、さらに、該固型組成物は慣用の胃溶解性または水溶性被覆等で被覆されていてもよい。本発明の胃粘膜付着性組成物を含むマトリックスは通常、そのまま、または適当な剤形の製剤にして経口的に投与することができる。かかる経口投与用の固形製剤の剤形としては、例えば細粒剤、顆粒剤、丸剤、前記細粒剤または顆粒剤を打錠した錠剤、カプセル内に前記細粒剤や顆粒剤を充填したカプセル剤の形態等が挙げられる。このうち、細粒剤、顆粒剤が好ましい。細粒剤の粒径分布は、例えば、10ないし500 μm の粒子75重量%以上、500 μm 以上の粒子5重量%以下、10 μm 以下の粒子、10重量%以下である。好ましい細粒剤の粒径分布は105ないし500 μm の粒子75重量%以上、500 μm 以上の粒子5重量%以下、74 μm 以下の粒子、10重量%以下である。顆粒剤の粒径分布は、

例えば500ないし1410 μm の粒子90重量%以上、177 μm 以下の粒子5重量%以下である。

【0076】2)胃粘膜付着性組成物が液体である場合、胃粘膜付着性液状組成物の製造方法としては自体公知の手段が採用される。例えば常温で液状のポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質、粘性物質、薬物、粘性物質の膨潤剤（例えば、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等）を同時にまたは別々に添加して分散または溶解する方法等があげられる。胃粘膜付着性液状組成物を含有する製剤の形態としては、例えばシロップ剤、乳剤、懸濁剤、カプセル内にシロップ剤、乳剤、懸濁剤を充填したカプセル剤の形態が考えられる。本発明の組成物中における薬効成分（例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ作用物質）の含有割合は約0.005ないし約95重量%、好ましくは約1ないし約95重量%、さらに好ましくは約10ないし約95重量%、特に好ましくは約10ないし約50重量%である。

【0077】化合物(I)またはその塩を含有する本発明製剤（とりわけ胃粘膜付着性製剤）は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えばヘリコバクター・ピロリ感染に起因する胃潰瘍の患者に対して経口投与する場合には、成人（体重約60kg）1日当たりの投与量は有効成分（化合物(I)またはその塩）として1~500mgであり、約10~200mgが好ましい。

【0078】また、本発明製剤において化合物(I)は、他の抗菌剤および抗潰瘍剤と併用して投与することもできる。上記、化合物(I)と併用することができる他の抗菌剤としては、例えば、ニトロイミダゾール抗生物質（例えば、チニダゾールおよびメトロニダゾール）、テトラサイクリン類（例えば、テトラサイクリン、ドキシサイクリンおよびミノサイクリン）、ペニシリン類（例えば、アモキシシリン、アンピシリンおよびメズロシリン）、セファロsporin類（例えば、セファクロル、セファドロキシル、セファドリン、セフロキシム、セフロキシムアクセチル、セファレキシン、セフボドキシムプロキシセチル、セフトジジムおよびセフトリアクソン）、カルバペネム類（例えば、イミペネムおよびメロペネム）、アミノグリコシド類（例えば、パロモマイシン）、マクロリド抗生物質（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシン）、リンコサミド抗生物質（例えば、クリンダマイシン）、リファマイシン類（例えば、リファンピシン）並びにニトロフラントインを挙げることができる。また、化合物(I)と併用することができる抗潰瘍剤としては、例えばプロトンポンプ阻害剤（例えば、ランソプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、レミプラゾールなど）またはH₂アンタゴニスト（例え

ば、ラニチジン、シメチジンおよびファモチジンなど)などが挙げられる。上記他の抗菌剤および抗潰瘍剤は二種以上組合せて用いることができる。この場合上記他の抗菌剤の投与量は経口投与の場合成人1日当り1~500mg、好ましくは5~2000mgであり、上記抗潰瘍剤の投与量は経口投与の場合成人1日当り0.5~1000mg、好ましくは1~500mgである。

【0079】

【発明の実施の形態】以下に実施例、実験例、製剤例をあげて本発明を更に詳しく説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。なお、パーセント

(%)は、特に断りの無い限り、重量/容量パーセントを示す。また、溶媒の混合比率は、特に断りの無い限り、容量比を示す。NMRスペクトルは、ブルカーAC-300スペクトルメーターまたはバリアン gemini 200型スペクトルメーターを用いて測定した。全 δ 値をppmで示す。また、本明細書中で用いる記号は次のような意味を有する。

s: シングレット,

d: ダブルレット,

t: トリプレット,

dd: ダブルダブルレット,

dt: ダブルトリプレット,

ddd: ダブルダブルダブルレット,

m: マルチプレット,

br: 幅広い

Me: メチル基

また、室温下とは、約15~25℃の範囲を示すが、特に厳密に限定されるものではない。

【0080】

【実施例】

実施例1

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (HC-70II、化合物2) および (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (HC-70III、化合物3)

グルコース0.1%, トリプトン0.5%, 酵母エキス0.25%, 寒天1.5%からなる斜面培地上に予め十分に生育したバチルス・エスピーHC-70株の一回白金耳を、グルコース2.0%, 可溶性澱粉3.0%, コーン・ステープ・リカー0.3%, 生大豆粉1.0%, ポリペプトン0.5%, 酵母エキス0.1%, オート・ミール・アガー0.2%, 塩化ナトリウム0.3%および沈降性炭酸カルシウム0.5%からなるpH7.0の種培養培地500mlを分注滅菌した2L容 坂口フラスコに接種して、往復振盪機上で24℃で2日間培養した。この培養液5

00mlをグルコース0.5%, デキストリン5.0%, 脱脂大豆粉3.5%, 酵母エキス0.5%, 沈降性炭酸カルシウム0.7%, アクトコール™ 31-56 (武田薬品工業社製) 0.05%およびシリコン0.05%からなるpH6.5の主培養培地120Lを含む200L容発酵槽に移植し、温度22℃、内圧1.0kg/cm²、通気120L/min、攪拌120rpmの条件下で42時間培養を行なった。

【0081】このように得られた培養液(120リットル)をpH7に調整し、ろ過補助剤(ラジオライト 600、昭和化学工業社製)を用いてろ過した。ろ液(130リットル)をpH7に補正後、HP-20(7リットル)のカラムクロマトグラフィーに付し、水(21リットル)で洗浄後、30%(v/v)イソプロピルアルコール水(28リットル)で溶出した。溶出液を濃縮後、水で30リットルまで希釈し、CNP-80(H型、15リットル)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(45リットル)で洗浄後、2Nアンモニア水(53リットル)で溶出した。溶出液を濃縮後、PA-412(OH型、2リットル)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(6リットル)、1M食塩水(2リットル)で順次洗浄後、1M食塩水(10リットル)、1N塩酸(4リットル)で順次溶出した。溶出液をpH7に補正後、HP-20(1リットル)のカラムクロマトグラフィーに付し、水(3リットル)で洗浄後、30%(v/v)イソプロピルアルコール水(3.4リットル)で溶出した。溶出液を濃縮しpH7に補正後、HP-20S(400ml)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(1.2リットル)で洗浄後、5%(v/v)イソプロピルアルコール水(1.2リットル)、10%(v/v)イソプロピルアルコール水(1.2リットル)で順次溶出分画した。5%(v/v)イソプロピルアルコール水溶出分画を濃縮後、HP-20SS(100ml)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(200ml)で洗浄後、水(100ml)、2%(v/v)イソプロピルアルコール水(300ml)、5%(v/v)イソプロピルアルコール水(300ml)で順次溶出した。溶出液を濃縮後、7℃に放置し、析出した結晶をろ取してHC-70III(化合物3; 1.3g)を得た。HP-20S(400ml)カラムクロマトグラフィーの10%(v/v)イソプロピルアルコール水溶出分画を濃縮後、メタノールを加え7℃に放置し、析出した結晶(1.7g)をろ取した。得られた結晶を水で2回再結晶し、HC-70IIを主成分とする結晶(1.3g)を得た。得られた結晶のうち、719mgをHP-20S(70ml)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(210ml)、2%(v/v)イソプロピルアルコール水(210ml)、5%(v/v)イソプロピルアルコール水(210ml)で順次洗浄後、10%(V/V)イソプロピルアルコール水(420ml)で溶出分画した。HC-70IIを含有する画分

を濃縮後、7℃に放置し、析出した結晶をろ取してHC-70II (化合物2; 479mg) を得た。

【0082】実施例2

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-バリル-L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (HC-70I, 化合物1)

グルコース0.1%, トリプトン0.5%, 酵母エキス0.25%, 寒天1.5%からなる斜面培地上に予め十分に生育したバチルス・エスピーHC-70株の白金耳を、グルコース2.0%, 可溶性澱粉3.0%, コーン・スチープ・リカー0.3%, 生大豆粉1.0%, ポリペプトン0.5%, 酵母エキス0.1%, オート・ミール・アガー0.2%, 塩化ナトリウム0.3%および沈降性炭酸カルシウム0.5%からなるpH7.0の種培養培地500mlを分注滅菌した2L容坂口フラスコに接種して、往復振盪機上で24℃で2日間培養した。この培養液500mlをグルコース0.5%, デキストリン5.0%, 脱脂大豆粉3.5%, 酵母エキス0.5%, 沈降性炭酸カルシウム0.7%, アクトコール™ 31-56 (武田薬品工業社製) 0.05%およびシリコン0.05%からなるpH6.5の主培養培地120Lを含む200L容発酵槽に移植し、温度22℃、内圧1.0kg/cm²、通気120L/min、撹拌120rpmの条件下で24時間培養を行なった。

【0083】このように得られた培養液2バッチ分(120リットル)を、ろ過補助剤(ラジオリイト 600)を用いてろ過した。ろ液(245リットル)をpH6に補正後、HP-20 (15リットル)のカラムクロマトグラフィーに付し、水(45リットル)で洗浄後、30%(v/v)イソプロピルアルコール水(60リットル)で溶出した。溶出液をCNP-80 (H型、20リットル)のカラムクロマトグラフィーに付し、水(60リットル)で洗浄後、2Nアンモニア水(80リットル)で溶出した。溶出液を濃縮しpH6に補正後、HP-20 (2.4リットル)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(7.2リットル)、5%(v/v)イソプロピルアルコール水(7.2リットル)で順次洗浄後、10%(v/v)イソプロピルアルコール水(7.2リットル)、20%(v/v)イソプロピルアルコール水(11.5リットル)で順次溶出した。溶出液を濃縮後、IR-120 (Na型、1.5リットル)、IRA-67 (OH型、1.5リットル)、SP-850 (2リットル)のカラムを順次通過させ、水(8リットル)で洗浄した。

SP-850 (2リットル)のカラムのみ、0.2Nアンモニア水(2リットル)、水(6リットル)、10%(v/v)イソプロピルアルコール水(2リットル)で順次洗浄後、10%(v/v)イソプロピルアルコール水(4リットル)で溶出した。溶出液を濃縮後、7℃に放置し、析出した結晶(1.4g)をろ取した。得られた結晶の

うち、1.2gをHP-20 (150ml)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(450ml)、2%(v/v)イソプロピルアルコール水(450ml)で順次洗浄後、5%(v/v)イソプロピルアルコール水(900ml)、10%(v/v)イソプロピルアルコール水(900ml)、15%(v/v)イソプロピルアルコール水(450ml)で順次溶出分画した。HC-70Iを含有する画分を濃縮後、7℃に放置し、析出した結晶をろ取して、HC-70I (化合物1; 199mg)を得た。

【0084】実施例3

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸・一塩酸塩 (HC-70II・一塩酸塩、化合物4)

HC-70II (化合物2; 200mg)に0.1N塩酸(3.4ml)、水(60ml)を加え、加温して溶解させた。得られた溶液をDISMIC-25CS (0.45μm、東洋濾紙社製)を用いてろ過し、濃縮後凍結乾燥してHC-70II・一塩酸塩(化合物4; 199mg)を得た。

元素分析値 C₂₆H₄₂N₄O₉·HCl·2.5H₂Oとして

実測値; C, 48.93; H, 7.18; N, 8.86; Cl, 5.64

計算値; C, 49.09; H, 7.61; N, 8.81; Cl, 5.57

【0085】実施例4

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物5)

HC-70III (化合物3; 190mg)をリン酸緩衝液(40mM, pH8, 47.5ml)に溶解し、塩化コバルト水溶液(1M, 0.19ml)およびアクチナーゼE(19mg, 科研製薬社製)を添加し、37℃で2時間反応させた。反応液を濾紙(No. 2, 東洋濾紙社製)を用いて濾過し、得られた濾液をHP-20 (50ml)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(50ml)で洗浄後、水(100ml)および20%(v/v)イソプロピルアルコール水(200ml)で順次溶出し、溶出液を濃縮後凍結乾燥して粗粉末(149mg)を得た。得られた粗粉末を分取HPLC [カラム; YMC-Pack SH-363-15, ODS(ワイエムシイ社製)、移動相; 5%(v/v)アセトニトリル/0.02Mリン酸緩衝液(pH4.5、流速; 12ml/分)に付し、溶出容量400-600mlの画分を集めpH7に調整後、減圧下120mlまで濃縮した。濃縮液をHP-20 (60ml)のカラムクロマトグラフィーに付し、水洗(180ml)後、20%(v/v)イソプロピルアルコール水(240ml)で溶出した。溶出液を濃縮後、凍結乾燥して化合物5の白色粉末(103mg)を得た。

¹³C-NMR (DMSO-d₆中、δppm) 174.9, 172.

3, 143.4, 127.9, 126.3, 126.2, 71.4, 70.8, 66.6, 60.9, 53.3, 49.7, 43.1

元素分析値 $C_{15}H_{22}N_2O_7 \cdot 1.5H_2O$ として

実測値; C, 49.11; H, 6.78; N, 7.89

計算値; C, 48.78; H, 6.82; N, 7.58

【0086】実施例5

パチルス・インソリタス HC-72 株を用いての HC-70III の取得

グルコース0.1%, トリプトン0.5%, 酵母エキス0.25%, 寒天1.5%からなる斜面培地上に予め十分に生育したパチルス・インソリタスHC-72株の白金耳を、グルコース2.0%, 可溶性澱粉3.0%, コーン・スチープ・リカー0.3%, 生大豆粉1.0%, ポリペプトン0.5%, 酵母エキス0.1%, 塩化ナトリウム0.3%および沈降性炭酸カルシウム0.5%からなるpH7.0の種培養培地500mlを分注滅菌した2L容坂口フラスコに接種して、往復振盪機上で28℃で1日間培養した。この培養液500mlをグルコース2.0%, 可溶性澱粉3.0%, コーン・スチープ・リカー0.3%, 生大豆粉1.0%, ポリペプトン0.5%, 酵母エキス0.1%, 塩化ナトリウム0.3%, 沈降性炭酸カルシウム0.5%, アクトコール™ 31-56 (武田薬品工業社製) 0.05%及びシリコーン0.05%からなるpH7.0の種培養培地120Lを含む200L容発酵槽に移植し、温度24℃、内圧1.0kg/cm²、通気120L/min、攪拌120rpmの条件下で48時間培養を行なった。この培養液10Lをグルコース0.5%, ミオ・イノシトール1.0%, 脱脂大豆粉5.0%, コーン・スチープ・リカー1.0%, アクトコール™ 31-56 (武田薬品工業社製) 0.05%及びシリコーン0.05%からなるpH7.0の主培養培地1200Lを含む2000L容発酵槽に移植し、温度28℃、内圧1.0kg/cm²、通気840L/min、攪拌30rpmの条件下で114時間培養を行なった。このように得られた培養液(1200リットル)をpH5に調整し、凝集剤[0.5%(w/v)サンフロックC-109P, 三洋化成社製]添加後フロックを形成させ、ろ過補助剤(ラジオリイト600)を用いてろ過した。ろ液(1200リットル)をpH5に補正後、活性炭(粒状白鷺、25リットル)とSP-850(100リットル)のカラムクロマトグラフィーに付し、水(300リットル)で洗浄した。SP-850のカラムのみ、0.1N水酸化ナトリウム(300リットル)、水(300リットル)、0.1N硫酸(300リットル)、水(300リットル)で順次洗浄後、25%(v/v)イソプロピルアルコール水(400リットル)で溶出分画した。HC-70IIIを含有する画分をpH4.5に補正後、UBK-510L(Na型、150リットル)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(150リットル)で洗浄後、0.01Nアンモニア水(600リットル)で溶出分画した。HC-70IIIを含有する

画分をpH8に補正後、PK-216(Na型、25リットル)とIRA-67(CH₃COO型、25リットル)のカラムを順次通過させ、水(100リットル)で洗浄した。通過液と水洗液を合わせpH5に補正後、濃縮し、7℃に放置した。析出した結晶をろ取して、HC-70III(化合物3; 380g)を得た。

【0087】実施例6

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-イソロイシル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(HC-70I-A、化合物1A)、および、(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(HC-70I-B、化合物1B)

グルコース0.1%, トリプトン0.5%, 酵母エキス0.25%, 寒天1.5%からなる斜面培地上に予め十分に生育したパチルス・エスピーHC-70株の白金耳を、グルコース2.0%, 可溶性澱粉3.0%, コーン・スチープ・リカー0.3%, 生大豆粉1.0%, ポリペプトン0.5%, 酵母エキス0.1%, 塩化ナトリウム0.3%および沈降性炭酸カルシウム0.5%からなるpH6.5の種培養培地500mlを分注滅菌した2L容坂口フラスコに接種して、往復振盪機上で24℃で2日間培養した。この培養液500mlをデキストリン5.0%, グルコース0.5%, 脱脂大豆粉3.5%, 酵母エキス0.5%, 沈降性炭酸カルシウム0.5%, アクトコール™ 31-56 (武田薬品工業社製) 0.05%及びシリコーン0.05%からなるpH6.5の主培地120Lを含む200L容発酵槽に移植し、温度22℃、内圧1.0kg/cm²、通気120L/min、攪拌120rpmの条件下で42時間培養を行なった。このように得られた培養液2バッチ分(120リットル)を、ろ過補助剤(ラジオリイト600)を用いてろ過した。ろ液(250リットル)をpH6に補正後、HP-20(15リットル)のカラムクロマトグラフィーに付し、水(45リットル)で洗浄後、30%(v/v)イソプロピルアルコール水(60リットル)で溶出した。溶出液をCNP-80(H型、20リットル)のカラムクロマトグラフィーに付し、水(60リットル)で洗浄後、2Nアンモニア水(80リットル)で溶出した。溶出液を濃縮しpH6に補正後、IR-120(NH₄型、1.5リットル)、IRA-67(OH型、1.5リットル)、SP-850(2リットル)のカラムを順次通過させ、水(8リットル)で洗浄した。SP-850(2リットル)のカラムのみ、0.2Nアンモニア水(2リットル)、水(6リットル)、0.1N塩酸(2リットル)、水(6リットル)、5%(v/v)イソプロピルアルコール水(6リットル)で順次洗浄後、20%(V/V)

イソプロピルアルコール水 (8リットル)、30% (v/v) イソプロピルアルコール水 (6リットル) で溶出分画した。HC-70I-A および HC-70I-B を含有する画分 (11.5リットル) を IR-120 (NH₄型、0.5リットル)、IRA-67 (CH₃COO型、0.5リットル) を順次通過させた。通過液を濃縮後、7℃に放置し、析出した結晶 (9.6g) をろ取した。得られた結晶の内、4.0g をジメチルホルムアミドに溶解し、分取HPLC [装置; LC-300G, カラム; 100φ×1,000L (mm), (栗田工業社製), 充填剤; YMC-GEL KE-ODS-10S (ワイエムシイ社製)、移動相; 17% (v/v) アセトニトリル/0.02Mリン酸緩衝液 (pH4.5)、流速; 30ml/分] に付し、HC-70I-A を含有する画分 (60~85分) および HC-70I-B を含有する画分 (87~100分) とに分けた。HC-70I-A を含有する画分は濃縮後、HP-20 (100ml) のカラムクロマトグラフィーに付し、水 (300ml) で洗浄後、20% (v/v) イソプロピルアルコール水 (600ml)、0.1Nアンモニア/20% (v/v) イソプロピルアルコール水 (600ml) で溶出分画した。HC-70I-A を含有する画分 (600ml) を濃縮後、7℃に放置し、析出した結晶をろ取して HC-70I-A (化合物1A; 249mg) を得た。分取HPLCにおいて HC-70I-B を含有する画分 (0.4リットル) は濃縮後、7℃に放置し、析出した結晶をろ取して HC-70I-B (化合物1B; 400mg) を得た。

【0088】1) HC-70I-A (化合物1A)

比旋光度: -67° (c=0.50, 0.1N HCl, 21℃)

FAB-マスマスペクトル; m/z 668 (M + H)⁺

元素分析値: (%) (水分2モルとして計算)

実測値; C, 54.54; H, 8.16; N, 10.12

計算値; C, 54.61; H, 8.16; N, 9.95

分子式: C₃₂H₅₃N₅O₁₀

¹³C-NMRスペクトル (DMSO-d₆中、δ ppm)

172.7, 172.4, 172.3, 172.2, 170.8, 142.6, 127.9, 126.5, 71.0, 70.8, 67.2, 60.5, 58.8, 56.5, 51.1, 50.8, 49.0, 41.2, 40.5, 36.7, 30.8, 24.3, 24.0, 23.1, 21.3, 19.0, 16.9, 15.3, 10.8

アミノ酸分析: 6N塩酸中、110℃で72時間加水分解後、分析。

ロイシン (1モル)、イソロイシン (1モル)、バリン (1モル)

高速液体クロマトグラフィー (HPLC):

カラム; YMC-Pack ODS-A, A-312, 150 x 6.0 mm (ワイエムシイ社製)

移動相; 15% (v/v) アセトニトリル/0.02Mリン酸緩衝液 (pH4.5)

流速; 1.0ml/分

検出法; UV吸収、214nm

保持時間; 27分

薄層クロマトグラフィー (TLC):

担体; シリカゲル60F₂₅₄、0.25 mm (メルク社製、ドイツ)

展開溶媒; n-ブタノール/酢酸/水 (12:3:5)

Rf値; 0.51

【0089】2) HC-70I-B (化合物1B)

比旋光度: -75° (c=0.50, 0.1N HCl, 21℃)

FAB-マスマスペクトル; m/z 668 (M + H)⁺

元素分析値: (%) (水分3.5モルとして計算)

実測値; C, 52.59; H, 8.03; N, 9.78

計算値; C, 52.59; H, 8.27; N, 9.58

分子式: C₃₂H₅₃N₅O₁₀

¹³C-NMRスペクトル (DMSO-d₆中、δ ppm)

172.8, 172.5, 172.3, 171.9, 142.6, 128.0, 126.4, 71.0, 70.8, 67.2, 60.5, 59.0, 51.0, 50.7, 49.1, 41.2, 40.9, 40.4, 30.8, 24.1, 23.1, 22.9, 21.6, 21.3, 19.0, 16.9

アミノ酸分析: 6N塩酸中、110℃で72時間加水分解後、分析。

ロイシン (2モル)、バリン (1モル)

高速液体クロマトグラフィー (HPLC):

カラム; YMC-Pack ODS-A, A-312, 150 x 6.0 mm (ワイエムシイ社製)

移動相; 15% (v/v) アセトニトリル/0.02Mリン酸緩衝液 (pH4.5)

流速; 1.0ml/分

検出法; UV吸収、214nm

保持時間; 39分

薄層クロマトグラフィー (TLC):

担体; シリカゲル60F₂₅₄、0.25 mm (メルク社製、ドイツ)

展開溶媒; n-ブタノール/酢酸/水 (12:3:5)

Rf値; 0.54

【0090】実施例7

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(N-アセチル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸モノカリウム塩 (化合物6)

HC-70III (化合物3; 50mg) を炭酸水素カリウム水溶液 (50mM, 20ml) に溶解し、無水酢酸 (22μl) を加え、室温で1時間反応させた。反応液をpH6.5に補正後、HP-20 (5ml) のカラムクロマトグラフィーに付し、水 (5ml) で洗浄後、水 (10ml) および30% (v/v) イソプロピルアルコール水 (30ml) で溶出した。溶出液を濃縮後、凍結乾燥して標記化合物 (化合物6; 49mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm)

0.84 (3H, d, J=6.4Hz), 0.87 (3H, d, J=6.5Hz), 1.44 (2H, t, J=7.2Hz), 1.57 (1H, m), 1.83 (3H, s), 2.53 (2H, d, J=6.8Hz), 3.45 (2H, m), 3.48 (1H, d, J=9.8Hz), 3.76 (1H, d, J=9.8Hz), 3.95 (1H, q like), 4.12 (1H, s), 4.30 (1H, q like), 5.11 (1H, q like), 7.16 (1H, m), 7.23 (2H, t like), 7.32 (1H, d, J=7.0Hz), 7.33 (2H, t like), 8.05 (1H, d, J=8.3Hz), 8.75 (1H, d, J=7.7Hz)

FAB-マスマスペクトル: m/z 536 (M+H)⁺

【0091】実施例8

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル・塩酸塩 (化合物7)

HC-70III (化合物3; 50mg) をメタノール (10ml) に溶解し、塩酸-メタノール試薬10 (10ml, 東京化成工業社製) を加え、室温で16時間反応させた。反応液を窒素ガスで濃縮乾固し、水 (10ml) を加え、pH6.5に補正後、さらに水 (40ml) を添加し、HP-20 (10ml) のカラムクロマトグラフィーに付した。水 (30ml) および30%(v/v)イソプロピルアルコール水 (10ml) で洗浄後、30%(v/v)イソプロピルアルコール水 (20ml) および50%(v/v)イソプロピルアルコール水 (20ml) で溶出した。溶出液を濃縮後、凍結乾燥して標記化合物 (化合物7; 34mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中, δ ppm)

0.86 (3H, d, J=6.6Hz), 0.89 (3H, d, J=6.7Hz), 1.24 (1H, ddd, J=4.8, 9.2, 13.5Hz), 1.46 (1H, ddd, J=4.4, 9.0, 13.5Hz), 1.75 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J=7.4, 15.8Hz), 2.91 (1H, dd, J=6.8, 15.8Hz), 3.40-3.48 (3H, m), 3.51 (3H, s), 3.76 (1H, m), 3.97 (1H, q like), 4.11 (1H, br d, J=4.3Hz), 4.56 (1H, d, J=6.3Hz), 4.63 (1H, br s), 4.90 (1H, br d, J=6.0Hz), 5.24 (1H, br d, J=7.0Hz), 5.27 (1H, q like), 7.20-7.37 (5H, m), 7.45 (1H, br d, J=7.8Hz), 8.12 (1H, br d, J=8.9Hz)

FAB-マスマスペクトル: m/z 470 (M+H)⁺

【0092】参考例1

(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノ酸 (De-β-Phe-HC-70III と略記することもある)

HC-70III (化合物3; 910mg) を0.5N水酸化ナトリウム水溶液 (200ml) に溶解後、37℃にて24時間攪拌した。反応液をpH5に調整後、SP-207 (100ml) のカラムクロマトグラフィーに付し、水 (300ml) で洗浄した。通過液と水洗液を合わせ、活性炭 (粒状白鷺, 70ml) のカラムクロマトグラフィーに付し、水 (210ml) で洗浄後、10

%(v/v)イソプロピルアルコール水 (210ml) で溶出した。溶出液を濃縮後、セファデックスG-10 (600ml) のカラムクロマトグラフィーに付し、水 (600ml) で溶出分画した。De-β-Phe-HC-70IIIを含有する画分を濃縮乾固し、水 (2ml)、エタノール (4ml) を加え、7℃に放置した。析出した結晶をろ取して、標記化合物 (De-β-Phe-HC-70III; 300mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中, δ ppm)

0.86 (3H, d, J=7.1Hz), 0.89 (3H, d, J=7.3Hz), 1.36 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.67 (1H, m), 3.30 (1H, d, J=3.9, 9.3Hz), 3.38 (1H, dd, J=6.3, 9.8Hz), 3.43 (1H, dd, J=9.3, 9.8Hz), 3.58 (1H, t like), 3.70 (1H, d, J=9.3Hz), 3.85 (1H, d, J=3.9Hz), 4.05 (1H, d like), 7.90 (1H, d, J=8.6Hz).

FAB-マスマスペクトル: m/z 309 (M+H)⁺

【0093】参考例2

(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノ酸 ジフェニルメチルエステル

(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノ酸 (300mg) を水 (20ml) -テトラヒドロフラン (5ml) に溶かし、炭酸水素ナトリウム (245mg) とクロロ炭酸ベンジル (0.167ml) を加え、室温で3時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去した後に、1N塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチル (100ml x 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をメタノール (10ml) に溶解し、ジフェニルジアゾメタン (400mg) を加え、室温で14時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール=10:1で溶出した。目的物が含まれる画分を集めて減圧濃縮し、標記化合物 (495mg) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.86-0.90 (6H, m), 1.49-1.76 (3H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.16-4.27 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.56 (1H, d, J=1.8Hz), 5.05-5.08 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.24-7.38 (15H, m).

【0094】参考例3

(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラアセトキシ-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノヘキサノ酸 ジフェニルメチルエステル

(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノ酸 ジフェニルメチルエステル (200mg) のピリジン溶液 (5ml) に無水酢

酸 (3 ml) とジメチルアミノピリジン (40 mg) を加え、室温で16時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣に1 N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml x 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン=1：2で溶出した。目的物が含まれる画分を集めて減圧濃縮し、標記化合物 (256 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91-0.95 (6H, m), 1.46-1.69 (3H, m), 1.81 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.86 (1H, dd, $J=11.4\text{Hz}$, 6.6Hz), 3.99-4.17 (2H, m), 4.47 (1H, m), 5.01-5.09 (2H, m), 5.22 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 5.40 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.52 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.76 (1H, s), 7.26-7.34 (16H, m)。

【0095】参考例4

(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 3, 4, 6-テトラアセトキシ-5- (N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル) アミノヘキサン酸

(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 3, 4, 6-テトラアセトキシ-5- (N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル) アミノヘキサン酸 ジフェニルメチルエステル (270 mg) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶かし、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール=10：1で溶出した。目的物が含まれる画分を集めて減圧濃縮し、標記化合物 (214 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.92-0.96 (6H, m), 1.50-1.67 (3H, m), 1.96 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.83 (1H, m), 4.11-4.23 (3H, m), 4.52 (1H, m), 4.95 (1H, m), 5.07 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.46 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 7.28-7.32 (5H, m)。

【0096】実施例9

(S) - 3- [(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸・一塩酸塩

(S) - 3- [(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物3) (2.00 g) の水溶液 (50 ml) に1 N塩酸 (4.83 ml) を加え、メンブランフィルターで濾過し、減圧濃縮した。メタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより標記化合物 (1.84 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.02 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.60-1.80 (3H, m), 2.85 (1H, dd, $J=16.0\text{Hz}$, 7.0Hz), 2.96 (1H, dd, $J=16.0\text{Hz}$, 6.0Hz), 3.65-4.40 (7H, m), 5.30-5.50 (1H, m), 7.20-7.45 (5H, m), 8.42 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

【0097】実施例10

(S) - 3- [(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

(S) - 3- [(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸・一塩酸塩 (1.84 g) のメタノール溶液 (40 ml) にジフェニルジアゾメタン (1.45 g) のメタノール溶液 (20 ml) を室温で加え、室温で4時間攪拌した。反応液に酢酸 (0.1 ml) を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール=2：1で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、標記化合物 (2.05 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.93 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 1.10-1.90 (3H, m), 3.02 (1H, dd, $J=15.8\text{Hz}$, 7.6Hz), 3.13 (1H, dd, $J=15.8\text{Hz}$, 5.8Hz), 3.35-4.35 (7H, m), 5.35-5.50 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.10-7.40 (15H, m)。

【0098】実施例11

(S) - 3- [(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル・一塩酸塩

(S) - 3- [(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (246 mg) のメタノール溶液 (1 ml) に1 N塩酸 (0.396 ml) を室温で加え、減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物 (180 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.00 (3H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 1.60-1.80 (3H, m), 3.04 (1H, dd, $J=16.0\text{Hz}$, 7.0Hz), 3.15 (1H, dd, $J=16.0\text{Hz}$, 5.4Hz), 3.55-4.40 (7H, m), 5.43 (1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 5.4Hz), 6.73 (1H, s), 7.10-7.40 (15H, m)。

【0099】実施例12

(S) - 3- [(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 エチルエステル

(S) - 3- [(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物3) (500 mg) に28%塩化水素エタノール溶液 (20 ml) を加え、室温で20時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮後、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトニトリル：水＝5：1で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣を水（10ml）に溶解し、重曹水（0.5ml）を加え、ダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物（123mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85-1.00(6H, m), 1.07(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.40-1.80(3H, m), 2.70-3.00(2H, m), 3.00-5.50(8H, m), 3.96(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 7.10-7.45(5H, m), 8.00-8.30(2H, m).

[0100] 実施例13

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(化合物3) (2.28g) の0.2N水酸化ナトリウム水溶液(25ml)にクロロ炭酸ベンジル(0.714ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を0℃で加え、室温で3時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄後、1N塩酸(20ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶し、標記化合物(1.51g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.86(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.87(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.30-1.80(3H, m), 2.60-3.00(2H, m), 3.20-5.40(8H, m), 5.04(2H, s), 7.10-7.60(11H, m), 8.16(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

[0101] 実施例14

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸・一塩酸塩(4.35g)のメタノール溶液(100ml)にジフェニルジアゾメタン(3.40g)のメタノール溶液(100ml)を氷冷下滴下した後に、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後に、残渣を水(200ml)に懸濁し、炭酸水素ナトリウム(2.20g)、クロロ炭酸ベンジル(18ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(300ml)

を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルから再結晶し、標記化合物(5.95g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.91-0.97(6H, m), 1.55-1.78(3H, m), 3.03-3.10(2H, m), 3.63-3.73(3H, m), 3.91(1H, dd, $J=9.6\text{Hz}$, 1.4Hz), 4.16-4.23(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 5.10(2H, s), 5.44(1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 7.13-7.36(20H, m).

[0102] 実施例15

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル(1.5g)をトリフルオロ酢酸(100ml)に溶かし、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後に、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール＝1：1で溶出した。目的物を含む画分を集めて、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、標記化合物(0.86g)を得た。本化合物は実施例13と同じ $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示した。

[0103] 実施例16

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ビバロイルオキシメチルエステル

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(295mg)とDBU(0.082ml)のジメチルホルムアミド溶液(2ml)にヨードメチル ビバレート(139mg)のジメチルホルムアミド溶液(1ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗った。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：酢酸エチル＝1：10で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、クロロホルムから結晶化することにより、標記化合物(160mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 0.86(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.06(9H, s), 1.30-1.80(3H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.20-5.40(8H, m), 5.04(2H, s), 5.61(2H, s), 7.10-7.60(7H, m).

【0104】実施例17

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸
ジバロイルオキシメチルエステル

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジバロイルオキシメチルエステル (150 mg) のメタノール溶液 (5 ml) に10%パラジウム炭素 (30 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標記化合物 (101 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86(3H, d, J=5.8 Hz), 0.89(3H, d, J=5.8 Hz), 1.07(9H, s), 1.10-1.90(3H, m), 2.97(2H, d, J=6.2 Hz), 3.20-5.40(8H, m), 5.64(2H, s), 7.15-7.45(5H, m), 7.84(1H, d, J=8.8 Hz), 8.14(1H, d, J=9.2 Hz)。

【0105】実施例18

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸アミド

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (295 mg) とN-ヒドロキシコハク酸イミド (58 mg) とN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (103 mg) のアセトニトリル溶液 (10 ml) を室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、25%アンモニア水溶液 (1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物 (97 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.75-0.90(6H, m), 0.95-1.80(3H, m), 2.45-2.75(2H, m), 3.25-5.65(8H, m), 5.04(2H, s), 7.15-7.60(10H, m)。

【0106】実施例19

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸アミド

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミ

ノ-3-フェニルプロピオン酸アミド (200 mg) のメタノール溶液 (10 ml) に10%パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、標記化合物 (140 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.87(3H, d, J=6.0 Hz), 0.89(3H, d, J=6.0 Hz), 1.00-2.20(3H, m), 2.40-2.80(2H, m), 3.10-5.40(8H, m), 7.15-7.50(5H, m), 7.79(1H, d, J=7.8 Hz), 8.34(1H, d, J=8.4 Hz)。

【0107】実施例20

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル・一塩酸塩

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物5) (3.40 g) を1N塩酸 (11 ml) に溶かした後に、メタノール (10 ml) を加えて、減圧濃縮した。残渣のメタノール溶液 (100 ml) にジフェニルジアゾメタン (3.88 g) を室温で加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をジエチルエーテルで洗い、標記化合物 (5.36 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.07(1H, d, J=7.0 Hz), 3.50-5.80(6H, m), 6.68(1H, s), 7.10-7.20(15H, m), 8.24(1H, d, J=8.8 Hz)。

【0108】実施例21

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-オルニチル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸・二塩酸塩

N $^{\alpha}$ -ベンジルオキシカルボニル-N $^{\delta}$ -tert-ブトキシカルボニル-L-オルニチン (550 mg) のジメトキシエタン溶液 (7.5 ml) にN-ヒドロキシコハク酸イミド (173 mg) とN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (309 mg) を0℃で加え、0℃で24時間放置した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) にトリエチルアミン (0.209 ml) と(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル・一塩酸塩 (818 mg) を室温で加え、室温で72時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:酢酸エチル=1:20で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣に4N

塩化水素酢酸エチル溶液(10ml)を加え、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をメタノール(20ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応液を濾過し、1N塩酸(50ml)を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、水層を減圧濃縮した。残渣をメタノール-アセトニトリルから再結晶し、標記化合物(376mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50-2.30(4H, m), 2.76-6.00(12H, m), 7.10-7.50(5H, m), 8.10-8.50(2H, m)。

【0109】実施例22

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(α -L-グルタミル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸・一塩酸塩

N α -ベンジルオキシカルボニル-L-グルタミン酸 γ -tert-ブチルエステルをN α -ベンジルオキシカルボニル-N δ -tert-ブトキシカルボニル-L-オルニチンの代わりに用いて実施例21と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80-2.30(4H, m), 2.70-3.00(2H, m), 3.50-6.00(8H, m), 7.10-7.50(5H, m)。

【0110】実施例23

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(O-メチル-L-セリル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-O-メチル-L-セリン(380mg)のジメトキシエタン溶液(7.5ml)にN-ヒドロキシコハク酸イミド(173mg)とN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(309mg)を0℃で加え、0℃で24時間放置した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣のジメチルホルム溶液にトリエチルアミン(0.209ml)と

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル・一塩酸塩(818mg)を室温で加え、室温で72時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:酢酸エチル=1:20~1:3で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール(20ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応液を濾過後、減圧濃縮した。残渣を水に溶かし、ジエチルエーテルで洗浄

後、水層を減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物(263mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.60-2.90(2H, m), 3.26(3H, s), 3.20-5.40(8H, m), 7.10-7.50(5H, m), 7.50-8.40(2H, m)。

【0111】実施例24

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(O-ベンジル-L-セリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

O-ベンジル-N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリン(329mg)の酢酸ニトリル溶液(5ml)にN-ヒドロキシコハク酸イミド(115mg)とN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(206mg)を室温で加え、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣のジメチルホルムアミド溶液(5ml)にトリエチルアミン(0.139ml)と(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル・一塩酸塩(545mg)を室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:酢酸エチル=1:20で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール(30ml)に溶解し、水酸化パラジウム炭素(100mg)を加え、水素雰囲気下(3-4気圧)室温で6時間攪拌した。反応液を濾過後、減圧濃縮した。残渣を水に溶かし、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を減圧濃縮した。残渣をダイアイオンCHP-20Pカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物(97mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.55-2.90(2H, m), 3.20-5.40(10H, m), 4.50(2H, s), 7.10-7.50(10H, m), 7.84(1H, d, J=8.8Hz), 8.29(1H, d, J=11.4Hz)。

【0112】実施例25

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(O-tert-ブチル-N-フルオレニルメチルオキシカルボニル-L-セリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

O-tert-ブチル-N-フルオレニルメチルオキシカルボニル-L-セリン(575mg)の酢酸ニトリル溶液(7.5ml)にN-ヒドロキシコハク酸イミド(173mg)とN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミ

ド(309mg)を室温に加え、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣のジメチルホルムアミド溶液(5ml)にトリエチルアミン(0.139ml)と(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル・塩酸塩(545mg)を室温に加え、室温で24時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶し、標記化合物(1.156g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.19(9H, s), 2.86-6.00(15H, m), 6.80(1H, s), 7.05-8.20(23H, m)。

【0113】実施例26

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(O-tert-ブチル-L-セリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(O-tert-ブチル-N-フルオレニルメチルオキシカルボニル-L-セリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル(874mg)にピペリジン(5ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:酢酸エチル=1:2で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶し、標記化合物(593mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.12(9H, s), 3.05(2H, d, J=7.0Hz), 3.20-5.40(8H, m), 6.67(1H, s), 7.10-7.40(15H, m), 7.74(1H, d, J=8.0Hz), 8.15(1H, d, J=9.0Hz)。

【0114】実施例27

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-セリル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(O-tert-ブチル-L-セリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル(300mg)に4N塩化水素酢酸エチル溶液(10ml)を室温に加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水で抽出し、ジエチルエーテルで洗い、水層を減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物(208mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.65-3.00(2H, m), 3.20-5.60(10H, m), 7.15-7.50(5H, m)。

【0115】実施例28

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-イソロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-L-イソロイシン(1114mg)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(506mg)とN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(867mg)のアセトニトリル溶液(20ml)を室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(化合物5)(1369mg)とトリエチルアミン(0.558ml)のジメチルホルムアミド溶液(100ml)に加えた。室温で96時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をメタノール(20ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(1.00g)を加え、水素雰囲気下室温で24時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、濾過した後に、濾液を減圧濃縮した。残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物(199mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMOS- d_6) δ : 0.70-0.95(6H, m), 1.20-1.90(3H, m), 2.50-3.00(2H, m), 3.10-4.20(7H, m), 5.10-5.30(1H, m), 7.10-7.40(5H, m), 7.90(1H, d, J=8.0Hz), 8.30(1H, d, J=8.0Hz)。

【0116】実施例29

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラアセトキシ-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシルアミノ)ヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル(200mg)のピリジン溶液(5ml)に無水酢酸(3ml)を加え、室温で4日間攪拌した。溶媒を減圧留去した後に、残渣を酢酸エチル(100ml)に溶かし、1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン=1:1で溶出し、目的物を含む画分を集めて減圧濃縮することにより、標記化合物(85mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 0.93-0.95(6H, m), 1.51-1.78(3H, m), 1.87(3H, s), 1.99(3H, s), 2.07(3H, s), 2.16(3H, s), 2.81(1H, dd, J=16.1Hz, 5.6Hz), 3.12(1H, dd, J

=16.1Hz, 4.4Hz), 3.85(1H, dd, J=11.4Hz, 6.6Hz), 4.05(1H, dd, J=11.4Hz, 6.6Hz), 4.49(1H, m), 5.02(1H, m), 5.10(2H, s), 5.23(1H, d, J=1.8Hz), 5.33(1H, dd, J=10.0Hz, 1.8Hz), 5.41(1H, m), 5.51(1H, m), 6.36(1H, m), 6.76(1H, s), 7.01-7.34(21H, m).

【0117】実施例30

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-アラニン)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニン(234mg)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(127mg)とN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(217mg)のアセトニトリル溶液(30ml)を室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(化合物5)(342mg)とトリエチルアミン(0.139ml)のジメチルホルムアミド溶液(100ml)に加えた。室温で20時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に1N塩酸を加え、酢酸エチルとアセトニトリルの混合溶液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をメタノール(30ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下室温で18時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物(312mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20(3H, d, J=7.0Hz), 2.60-2.80(2H, m), 3.30-4.20(6H, m), 5.10-5.30(1H, m), 7.70-7.90(1H, m), 8.30-8.50(1H, m).

【0118】実施例31

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリン)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリン(460mg)と(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル(500mg)のジメチルホルムアミド溶液(50ml)にシアノりん酸ジエチル(298mg)、トリエチルアミン(0.191ml)を加え、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に0.1N塩酸(50ml)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をメタノール(20ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(150mg)を加え、水素雰囲気下1

時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶して標記化合物(663mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.85-1.10(6H, m), 2.10(1H, m), 2.65(2H, d, J=6.9Hz), 3.54-3.81(5H, m), 4.19-4.26(2H, m), 5.07(1H, t, J=6.9Hz), 7.24(5H, br s).

【0119】実施例32

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(S)-2-アミノペンタノイル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ吉草酸をN-ベンジルオキシカルボニル-L-バリンの代わりに用いて実施例31と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.79(3H, t, J=6.8Hz), 1.23(2H, m), 1.73(2H, m), 2.61(2H, d, J=7.0Hz), 3.53-3.92(5H, m), 4.17-4.24(2H, m), 5.06(1H, t, J=7.0Hz), 7.17-7.23(5H, m).

【0120】実施例33

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(S)-2-アミノブチリル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸一塩酸塩

(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸(500mg)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(291mg)のアセトニトリル溶液(10ml)に室温でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(561mg)を加え、3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(化合物5)(722mg)とトリエチルアミン(0.558ml)のジメチルホルムアミド溶液(50ml)に加えた。室温で18時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に1N塩酸(50ml)を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1, 50ml x 3)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をメタノール(50ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮した。残渣を0.1N塩酸(1.0ml)に溶かした後、ダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルより再結晶して標記化合物(200mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.05(3H, t, J=7.6Hz), 1.

85-1.96(2H, m), 2.74(2H, d, J=6.4Hz), 3.68-3.91(5H, m), 4.30-4.33(2H, m), 5.32(1H, t, J=6.4Hz), 7.24-7.42(5H, m)。

【0121】実施例34

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-フェニルアラニン) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニンを(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) 酪酸の代わりに用いて実施例33と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 2.59(2H, d, J=6.4Hz), 2.94(1H, dd, J=14.0, 9.0Hz), 3.18(1H, dd, J=14.0, 5.4Hz), 3.44-3.76(4H, m), 4.09-4.21(3H, m), 5.08(1H, t, J=6.4Hz), 7.17-7.25(10H, m)。

【0122】実施例35

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-3-アセチルアミノ-2-アミノプロピオン) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-アセチルアミノ-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオン酸を(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) 酪酸の代わりに用いて実施例33と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.87(3H, s), 2.58(2H, d, J=7.0Hz), 3.36-3.79(6H, m), 4.04(1H, m), 4.16-4.24(2H, m), 5.08(1H, t, J=7.0Hz), 7.23(5H, bs)。

【0123】実施例36

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-プロリン) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸
N-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリンを(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) 酪酸の代わりに用いて実施例33と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.85-1.98(3H, m), 2.34(1H, m), 2.58(2H, d, J=7.0Hz), 3.16-3.32(2H, m), 3.48-3.77(4H, m), 4.18-4.30(3H, m), 5.06(1H, t, J=7.0Hz), 7.21-7.26(5H, m)。

【0124】実施例37

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノ-5, 5-トリフルオロペンタノイル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸
(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5, 5-トリフルオロ吉草酸を(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) 酪酸の代わりに用いて実施例33と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.95-2.30(4H, m), 2.58(2H, d, J=6.8Hz), 3.49-3.78(4H, m), 3.98(1H, t, J=8.4Hz),

4.18-4.25(2H, m), 5.06(1H, t, J=6.8Hz), 7.21-7.24(5H, m)。

【0125】実施例38

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノ-4, 4, 4-トリフルオロブチリル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4, 4, 4-トリフルオロ酪酸を(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) 酪酸の代わりに用いて実施例33と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 2.74(2H, d, J=6.8Hz), 2.87-2.99(2H, m), 3.64-3.98(4H, m), 4.34-4.41(3H, m), 5.21(1H, t, J=6.8Hz), 7.30-7.60(5H, m)。

【0126】実施例39

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノ-3-(メタンスルホニルアミノ) プロピオン) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(メタンスルホニルアミノ) プロピオン酸を(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) 酪酸の代わりに用いて実施例33と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 2.70(2H, d, J=7.0Hz), 3.06(3H, s), 3.54-3.89(6H, m), 4.17(1H, t, J=6.6Hz), 4.28-4.35(2H, m), 5.18(1H, t, J=7.0Hz), 7.20-7.36(5H, m)。

【0127】実施例40

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノ-5-フルオロペンタノイル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フルオロ吉草酸を(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) 酪酸の代わりに用いて実施例33と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.80-2.15(3H, m), 2.30-2.55(1H, m), 2.69(2H, d, J=6.6Hz), 3.33-3.42(2H, m), 3.60-3.87(4H, m), 4.28-4.40(3H, m), 5.17(1H, t, J=6.6Hz), 7.32-7.34(5H, m)。

【0128】実施例41

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノ-3-(ホルミルアミノ) プロピオン) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(ホルミルアミノ) プロピオン酸を(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) 酪酸の代わりに用いて実施例33と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ : 2.70(2H, d, J=7.0Hz), 3.59-

3.98(7H, m), 4.17-4.33(2H, m), 5.19(1H, t, J=7.0Hz), 7.33-7.35(5H, m), 8.11(1H, s).

【0129】実施例42

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-O-(4-メトキシベンジル)-L-ホモセリン)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

N-tert-ブトキシカルボニル-O-(4-メトキシベンジル)-L-ホモセリンをO-tert-ブチル-N-フルオレニルメチルオキシカルボニル-L-セリンの代わりに用いて実施例25と同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.37(9H, s), 1.60-2.10(2H, m), 3.05(2H, d, J=6.6Hz), 3.20-5.40(12H, m), 3.73(3H, s), 6.67(1H, s), 6.80-7.40(19H, m).

【0130】実施例43

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-ホモセリン)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-O-(4-メトキシベンジル)-L-ホモセリン)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (200mg)

に4N塩化水素酢酸エチル溶液(10ml)を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水で抽出し、ジエチルエーテルで洗った。水層をダイアイオンCHP-20Pカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物(53mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40-2.00(2H, m), 2.55-2.80(2H, m), 3.00-5.30(9H, m), 7.10-7.40(5H, m).

【0131】実施例44

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(S)-2-アミノ-3-シアノプロピオニル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-シアノプロピオン酸(300mg)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(177mg)のアセトニトリル溶液(10ml)に室温でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(303mg)を加え、2時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(化合物5)(503mg)とトリエチルアミン

(0.410ml)のジメチルホルムアミド溶液(30

ml)に加えた。室温で18時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に1N塩酸(50ml)を加え、酢酸エチル

(100ml x 2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を4N塩化水素酢酸エチル溶液(20ml)に溶かし、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルより再結晶して標記化合物(75mg)を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ: 2.60(2H, d, J=6.4Hz), 3.48-3.79(4H, m), 4.13-4.26(3H, m), 5.18(1H, t, J=6.4Hz), 7.15-7.35(5H, m).

【0132】実施例45

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-メチオニル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニン(260mg)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(132mg)のアセトニトリル溶液(15ml)に室温でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(227mg)を加え、3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液に(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(化合物5)

(356mg)とトリエチルアミン(0.217ml)およびジメチルホルムアミド(50ml)を加えた。室温で20時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に4N塩化水素酢酸エチル溶液(30ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルより再結晶して標記化合物(310mg)を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ: 2.12(3H, s), 2.20(2H, m), 2.62(2H, t, J=7.3Hz), 2.74(1H, d, J=6.9Hz), 3.60-3.94(4H, m), 4.16(1H, t, J=6.7Hz), 4.33-4.40(2H, m), 5.20(1H, t, J=6.9Hz), 7.30-7.48(5H, m).

【0133】実施例46

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(S-メチル-L-システニル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-tert-ブトキシカルボニル-S-メチル-L-システインをN-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニンの代わりに用い、実施例45と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.05(3H, s), 2.56-2.86(4H, m), 3.40-3.80(11H, m), 4.05(1H, m), 4.13(1H, s), 5.22(1H, m), 7.19-7.37(5H, m), 7.84(1H, d, J=8.8H

z), 8.24(1H, d, J=8.8Hz).

【0134】実施例47

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノ-4-ペンテノイル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ペンテン酸 (220mg) とN-ヒドロキシコハク酸イミド (118mg) のアセトニトリル溶液 (7.5ml) に室温でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

(210mg) を加え、2.5時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液に(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物5) (342mg) とトリエチルアミン

(0.28ml) およびジメチルホルムアミド (40ml) を加えた。室温で2日間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に4N塩化水素酢酸エチル溶液 (20ml) を加え、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をセファデックスLH-20カラムクロマトグラフィーに付し、水で溶出した。目的物を含む画分を集めて、減圧濃縮した。残渣をメタノール-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (57mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.64-2.76(4H, m), 3.62-3.82(2H, m), 3.89(1H, d, J=9.8Hz), 4.12(1H, m), 4.35(2H, m), 5.20(1H, t, J=6.8Hz), 5.25-5.35(2H, m), 5.77(1H, m), 7.30-7.46(5H, m).

【0135】実施例48

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-アラニル-L-ロイシル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニン (50mg) とN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド (47mg) のアセトニトリル溶液 (2ml) にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (51mg) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物3) (100mg) とトリエチルアミン (0.031ml) およびジメチルホルムアミド (10ml) の混合物に加えた。室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に1N塩酸 (0.956ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をメタノール (10ml) に溶かし、10%

パラジウム炭素 (50mg) を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 (75mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.93-1.00(6H, m), 1.55(3H, d, J=7.4Hz), 1.60-1.80(3H, m), 2.68(2H, d, J=6.6Hz), 3.65-3.72(3H, m), 3.86-3.93(2H, m), 4.15-4.36(3H, m), 5.31(1H, t, J=6.6Hz), 7.22-7.41(5H, m).

【0136】実施例49

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(N-メチルグリシル-L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルグリシンをN-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニンの代わりに用いて実施例48と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.94(3H, d, J=5.8Hz), 0.98(3H, d, J=3.2Hz), 1.60-1.80(3H, m), 2.63(2H, d, J=6.2Hz), 2.72(3H, s), 3.66-3.76(3H, m), 3.83-3.85(3H, m), 4.14(1H, t, J=6.2Hz), 4.27-4.35(2H, m), 5.32(1H, t, J=6.2Hz), 7.20-7.40(5H, m).

【0137】実施例50

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-フェニルアラニル-L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニンをN-ベンジルオキシカルボニル-L-アラニンの代わりに用いて実施例48と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.94(3H, d, J=6.4Hz), 0.97(3H, d, J=7.8Hz), 1.60-1.80(3H, m), 2.72(2H, d, J=6.6Hz), 3.05(1H, dd, J=14.4Hz, 8.0Hz), 3.30(1H, dd, J=14.4Hz, 4.2Hz), 3.66-3.78(3H, m), 3.91(1H, m), 4.02(1H, m), 4.22(1H, t, J=6.6Hz), 4.30-4.36(2H, m), 5.33(1H, t, J=6.6Hz), 7.20-7.39(10H, m).

【0138】実施例51

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-リシル-L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸・二塩酸塩

N $^{\alpha}$ -ベンジルオキシカルボニル-N $^{\epsilon}$ -tert-ブトキシカルボニル-L-リシン (126mg) とN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド (64mg) のアセトニトリル溶液 (3ml) にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (69mg) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-

2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物3) (150 mg) とトリエチルアミン (0.042 ml) およびジメチルホルムアミド (14 ml) の混合物に加えた。室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に1N塩酸 (1.3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をメタノール (20 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣に4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をダイアイオンHP-20 SSSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 (180 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.97 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.40-2.00 (10H, m), 2.74 (1H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.61-3.73 (3H, m), 3.84-4.00 (2H, m), 4.22-4.46 (3H, m), 5.37 (1H, m), 7.23-7.41 (5H, m)。

【0139】実施例52

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(α -L-グルタミル-L-ロイシル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-L-グルタミン酸 γ -t-ブチルエステル (101 mg) とN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド (64 mg) のアセトニトリル溶液 (3 ml) にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (69 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物3) (150 mg) とトリエチルアミン (0.042 ml) およびジメチルホルムアミド (14 ml) の混合物に加えた。室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に1N塩酸 (1.3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をメタノール (20 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をダイアイオンHP-20 SSSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 (124 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.70 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 0.74 (3H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 1.38-1.60 (3H, m), 1.70-2.05 (2H, m), 2.21-2.35 (2H, m), 2.40-2.64 (2H, m), 3.44-3.47 (3H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.97 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.09-4.15 (2H, m), 5.12 (1H, m), 6.98-7.17 (5H, m)。

【0140】実施例53

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-(4-アミノブチル)-L-ロイシル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) 酪酸 (78 mg) とN-ヒドロキシコハク酸イミド (41 mg) のアセトニトリル溶液 (10 ml) にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (71 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物3) (150 mg) とトリエチルアミン (0.115 ml) およびジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物に加えた。室温で2日間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に1N塩酸 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をメタノール (30 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (70 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20 SSSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 (130 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.92 (3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.61-1.80 (3H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.32 (1H, m), 2.46 (1H, q, $J=5.8\text{Hz}$), 2.65 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.92-3.04 (2H, m), 3.66-3.78 (3H, m), 3.89 (2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.29 (2H, m), 5.32 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.20-7.40 (5H, m)。

【0141】実施例54

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-オルニチル-L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N $^{\alpha}$, N $^{\delta}$ -ビスベンジルオキシカルボニル-L-オルニチンを4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) 酪酸の代わりに用いて実施例53と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.92-0.98 (6H, m), 1.63-1.72 (7H, m), 2.65 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.90-2.92 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.88 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 1.8Hz), 4.19 (1H, dt, $J=6.2\text{Hz}$, 1.8Hz), 4.31 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)

z), 4.45(1H, t, J=7.4Hz), 5.32(1H, t, J=6.6Hz), 7.20-7.41(5H, m).

【0142】実施例55

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-アスパラギニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-L-アスパラギンを4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.92-0.99(6H, m), 1.60-1.80(3H, m), 2.69(2H, d, J=7.0Hz), 2.80(1H, dd, J=16.8Hz, 7.4Hz), 2.95(1H, dd, J=16.8Hz, 5.2Hz), 3.67-3.75(3H, m), 3.88(1H, m), 4.07-4.22(2H, m), 4.30-4.40(2H, m), 5.53(1H, t, J=7.0Hz), 7.20-7.41(5H, m).

【0143】実施例56

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-グルタミル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-L-グルタミンを4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.93-1.02(6H, m), 1.60-1.80(3H, m), 2.10-2.20(2H, m), 2.48-2.60(2H, m), 2.91-2.98(2H, m), 3.68-4.55(8H, m), 5.42(1H, m), 7.29-7.37(5H, m).

【0144】実施例57

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-(S)-3-アセチルアミノ-2-アミノプロピオニル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-アセチルアミノ-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸を4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.93-1.00(6H, m), 1.64-1.70(3H, m), 1.98(3H, s), 2.70(2H, d, J=6.8Hz), 3.51-3.98(7H, m), 4.21-4.41(3H, m), 5.33(1H, t, J=6.8Hz), 7.20-7.43(5H, m).

【0145】実施例58

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-(S)-2, 3-ジアミノプロピオニル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-2, 3-(ビスベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸を4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様に処理して、標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ: 0.74-0.81(6H, m), 1.40-1.65(3H, m), 2.59(2H, d, J=7.0Hz), 2.98(1H, dd, J=15.2, 7.6Hz), 3.15(1H, dd, J=15.2Hz, 5.8Hz), 3.46-3.78(5H, m), 4.09-4.30(3H, m), 5.06(1H, t, J=7.0Hz), 7.18-7.27(5H, m).

【0146】実施例59

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(O-メチル-L-スレオニル)-L-ロイシル]アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-O-メチル-L-スレオニンを4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.94-1.01(6H, m), 1.15(3H, d, J=6.6Hz), 1.62-1.73(3H, m), 2.75-3.00(2H, m), 3.43(3H, s), 3.60-3.74(4H, m), 3.88-3.94(2H, m), 4.12-4.22(2H, m), 4.33(1H, s), 5.37(1H, t, J=6.2Hz), 7.32-7.38(5H, m).

【0147】実施例60

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-(S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピオニル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルプロピオン酸を4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様に処理して、標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ: 0.77-1.13(11H, m), 1.50(1H, m), 2.58(2H, d, J=5.8Hz), 3.54-4.22(8H, m), 5.05(1H, t, J=5.8Hz), 7.23(5H, br s).

【0148】実施例61

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-(S)-2-アミノ-5, 5-トリフルオロペンタノイル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5, 5-トリフルオロペンタン酸を4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様に処理して、標記化合物を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ: 0.75-0.81(6H, m), 1.42-1.60(3H, m), 1.98-2.22(4H, m), 2.59(2H, d, J=6.6Hz), 3.43-3.59(3H, m), 3.73-3.95(2H, m), 4.08-4.36(3H, m), 5.06(1H, t, J=6.6Hz), 7.15-7.35(5H, m).

【0149】実施例62

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニル

プロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシンを4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様に処理して、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.80-1.00(12H, m), 1.00-1.90(6H, m), 2.60-2.80(2H, m), 3.20-5.30(9H, m), 7.10-7.60(5H, m)。

【0150】実施例63

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-イソロイシル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-L-イソロイシンを4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様に処理して、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.70-1.80(18H, m), 2.60-2.90(2H, m), 3.00-5.30(9H, m), 7.10-7.50(5H, m)。

【0151】実施例64

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(O-メチル-L-セリン)-L-ロイシル]アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-O-メチル-L-セリンを4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様に処理することにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85(3H, d, J=6.0Hz), 0.88(3H, d, J=6.0Hz), 1.40-1.70(3H, m), 2.70-2.80(2H, m), 3.25(3H, s), 3.10-5.30(10H, m), 7.10-7.60(5H, m), 8.00-8.40(2H, m)。

【0152】実施例65

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(2-フェニルグリシル)-L-ロイシル]アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-2-フェニルグリシンを4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例53と同様に処理して、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.70-1.00(6H, m), 1.50-1.70(3H, m), 2.60-2.80(2H, m), 3.40-5.50(9H, m), 7.10-7.60(10H, m)。

【0153】実施例66

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(N-メチル-L-バリン)-L-ロイシル]アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-バリンを4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸の代

わりに用いて実施例53と同様に処理して、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.70-1.00(12H, m), 1.40-1.90(4H, m), 2.19(3H, s), 2.50-5.30(11H, m), 7.10-7.50(6H, m), 8.03(1H, d, J=9.2Hz), 8.20(1H, d, J=8.8Hz)。

【0154】実施例67

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-(S)-2-アミノブチリル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸-塩酸塩

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酪酸(70mg)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(41mg)のアセトニトリル溶液(10ml)にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(71mg)を加え、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(化合物3)(150mg)とトリエチルアミン(0.115ml)およびジメチルホルムアミド(30ml)の混合物に加えた。室温で2日間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に1N塩酸(50ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣に4N塩化水素酢酸エチル溶液(10ml)を加え、室温で2時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物(108mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.94-1.09(9H, m), 1.62-1.72(3H, m), 1.84-1.98(2H, m), 2.69(2H, d, J=6.4Hz), 3.68-3.83(3H, m), 4.19-4.43(5H, m), 5.32(1H, t, J=6.4Hz), 7.22-7.43(5H, m)。

【0155】実施例68

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ノルバリン)-L-ロイシル]アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸-塩酸塩

N-tert-ブトキシカルボニル-L-ノルバリンを(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例67と同様に処理して、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.93-1.02(9H, m), 1.44-1.52(2H, m), 1.62-1.74(3H, m), 1.81-1.90(2H, m), 2.69(2H, d, J=6.2Hz), 3.68-3.83(3H, m), 4.18-4.47(5H, m), 5.32(1H, t, J=6.2Hz), 7.19-7.43(5H, m)。

【0156】実施例69

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3,

4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ノルロイシル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸・一塩酸塩

N-tert-ブトキシカルボニル-L-ノルロイシンを(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例67と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.91-1.00(9H, m), 1.37-1.50(6H, m), 1.63-1.77(3H, m), 1.87-1.94(2H, m), 2.82-2.86(2H, m), 3.64-3.72(2H, m), 3.85-3.95(2H, m), 4.09-4.23(2H, m), 4.30-4.41(2H, m), 5.37(1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.23-7.42(5H, m)。

【0157】実施例70

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(D-アラニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ]-3-フェニルプロピオン酸・一塩酸塩

N-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニンを(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例67と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.92-1.01(6H, m), 1.51(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.58-1.73(3H, m), 2.66-2.71(2H, m), 3.60-3.74(2H, m), 3.91-4.02(2H, m), 4.09-4.36(4H, m), 5.33(1H, m), 7.25-7.40(5H, m)。

【0158】実施例71

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(β -シアノ-L-アラニル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ]-3-フェニルプロピオン酸

N-tert-ブトキシカルボニル- β -シアノ-L-アラニンを(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酪酸の代わりに用いて実施例67と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.93-0.99(6H, m), 1.61-1.82(3H, m), 2.74-2.95(4H, m), 3.62-3.92(5H, m), 4.17-4.46(3H, m), 5.37(1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.26-7.38(5H, m)。

【0159】実施例72

N-[(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオニル]-L-アラニン

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(200mg)、L-アラニンベンジルエステル p-トルエンスルホン酸塩(238mg)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド(183mg)のアセトニトリル溶液(10ml)にN, N'-ジシクロヘキシル

カルボジイミド(140mg)、トリエチルアミン

(0.094ml)を加え、室温で15時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をメタノール(10ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(60mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物(58mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.99-1.01(6H, m), 1.26(3H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.73(3H, m), 2.74-2.79(2H, m), 3.67-3.82(3H, m), 3.87-3.95(2H, m), 4.12-4.32(2H, m), 4.35(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 5.39(1H, dd, $J=7.0\text{Hz}$, 5.4Hz), 7.20-7.39(5H, m)。

【0160】実施例73

N-[(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオニル]-L-ロイシン

L-ロイシンベンジルエステル p-トルエンスルホン酸塩をL-アラニンベンジルエステル p-トルエンスルホン酸塩の代わりに用いて実施例72と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.79-1.00(12H, m), 1.30-1.96(6H, m), 2.78-2.81(2H, m), 3.66-3.81(3H, m), 3.85-3.92(2H, m), 4.20-4.39(3H, m), 5.38(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.20-7.34(5H, m)。

【0161】実施例74

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(O $^{\beta}$ -メチル- α -L-アスパルチル)-L-ロイシル]アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-tert-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸 β -メチルエステル(194mg)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(56mg)のアセトニトリル溶液(5ml)にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(95mg)を加え、室温で2時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(化合物3)(200mg)とトリエチルアミン(100 μ l)およびジメチルホルムアミド(30ml)の混合物に加えた。室温で17時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に1N塩酸(50ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をトリフルオロ酢酸(20ml)に溶かし、室温で

1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物(92mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.93-1.00 (6H, m), 1.63-1.76 (3H, m), 2.74 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=17.4\text{Hz}$, 7.8Hz), 3.04 (1H, dd, $J=17.4\text{Hz}$, 5.4Hz), 3.65-3.69 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, dd, $J=9.6\text{Hz}$, 1.4Hz), 4.07 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.33-4.39 (2H, m), 5.34 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.20-7.43 (5H, m)。

【0162】実施例75

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニルグリシル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

N-ベンジルオキシカルボニルグリシン(2.09g)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(1.15g)のジメトキシエタン溶液(50ml)にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(2.06g)を0℃で加え、4℃で62時間放置した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン-ヘキサンより再結晶してN-ベンジルオキシカルボニルグリシン N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(3.00g)を得た。このようにして得られたN-ベンジルオキシカルボニルグリシン N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(148mg)のジメチルホルムアミド溶液(6ml)に(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル(300mg)を室温で加えた。室温で1.5時間攪拌後、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物(275mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.92 (3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.20-1.80 (3H, m), 2.99 (1H, dd, $J=15.8\text{Hz}$, 7.4Hz), 3.10 (1H, dd, $J=15.8\text{Hz}$, 6.2Hz), 3.50-4.60 (9H, m), 5.08 (2H, s), 5.43 (1H, dd, $J=7.4\text{Hz}$, 6.2Hz), 6.95 (1H, s), 7.10-7.40 (20H, m)。

【0163】実施例76

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(グリシル-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニルグリシル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘ

キサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル(273mg)のメタノール溶液(30ml)に10%パラジウム炭素(50mg)を加え、水素雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。反応液をメタノールで希釈し、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジエチルエーテルより再結晶し、標記化合物(154mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.94 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.10-1.85 (3H, m), 2.66 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 3.50-4.40 (9H, m), 5.33 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.45 (5H, m)。

【0164】実施例77

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

N-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリンをN-ベンジルオキシカルボニルグリシンの代わりに用いて実施例75と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.60-2.30 (13H, m), 3.00-5.40 (14H, m), 6.68 (1H, s), 7.05-7.45 (20H, m)。

【0165】実施例78

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-プロリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ]-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステルを(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-ベンジルオキシカルボニルグリシル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステルの代わりに用いて実施例76と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.80-1.00 (6H, m), 1.40-2.20 (7H, m), 2.60-5.30 (13H, m), 7.15-7.45 (5H, m), 7.59 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15-8.30 (2H, m)。

【0166】実施例79

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(O-ベンジル-N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル
O-ベンジル-N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリンをN-ベンジルオキシカルボニルグリシンの代わりに用いて実施例75と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85-0.95(6H, m), 1.50-1.70(3H, m), 2.97(1H, dd, $J=14.6\text{Hz}$, 7.0Hz), 3.09(1H, dd, $J=14.6\text{Hz}$, 6.6Hz), 3.60-4.50(10H, m), 4.47(1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 4.56(1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 5.05(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 5.13(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 5.43(1H, dd, $J=7.0\text{Hz}$, 6.6Hz), 6.72(1H, s), 7.10-7.40(20H, m)。

【0167】実施例80

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(
(O-ベンジル-L-セリル)-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(
(O-ベンジル-N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリル)-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステルを(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(
(N-ベンジルオキシカルボニルグリシル)-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステルの代わりに用いて実施例76と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.93(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.96(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.05-1.80(3H, m), 2.76(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.50-4.50(10H, m), 4.62(2H, s), 5.30-5.50(1H, m), 7.15-7.50(10H, m)。

【0168】実施例81

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-セリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

O-ベンジル-N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリン(228mg)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(83mg)のアセトニトリル溶液(20ml)にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(143mg)を室温に加え、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(化合物3)(300mg)とトリエチルアミン(0.092ml)のジメチルホルムアミド溶液(60ml)に室温に加え、室温で21時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣のメタノール溶液(20ml)に水酸化パラジウム(200mg)を加え、水素雰囲気(3気圧)下室温で10時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む

画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルより再結晶し、標記化合物(60mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.94(3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 0.98(3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.60-1.85(3H, m), 2.67(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.50-4.50(10H, m), 5.33(1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.15-7.50(5H, m)。

【0169】実施例82

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(
(N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル)-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸
ジフェニルメチルエステル

N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリンをN-ベンジルオキシカルボニルグリシンの代わりに用いて実施例75と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.75-0.95(12H, m), 1.40-2.10(4H, m), 3.04(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.40-5.40(9H, m), 5.04(2H, s), 6.68(1H, s), 7.10-7.50(20H, m), 7.98(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$)。

【0170】実施例83

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5R)-6-アセトキシ-5-(
(N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル)-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4-トリヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸
ジフェニルメチルエステル

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(
(N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル)-L-ロイシル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸
ジフェニルメチルエステル(200mg)のピリジン溶液(1ml)に無水酢酸(0.0243ml)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール=20:1で溶出した。目的物が含まれている画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶して、標記化合物(103mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.80-1.05(12H, m), 1.45-2.20(4H, m), 2.02(3H, s), 3.03(1H, dd, $J=13.4\text{Hz}$, 8.4Hz), 3.21(1H, dd, $J=13.4\text{Hz}$, 9.6Hz), 3.60-4.60(8H, m), 5.08(2H, s), 5.40-5.50(1H, m), 6.73(1H, s), 7.10-7.40(20H, m)。

【0171】実施例84

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5R)-6-アセトキシ-2, 3, 4-トリヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5SR)-6-アセトキシ-5-(
(N-ベンジルオキシカルボニル-L

ーバリル) -L-ロイシル) アミノ-2, 3, 4-トリヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステルを (S) -3-

[(2S, 3R, 4R, 5S) -5- (N-ベンジルオキシカルボニルグリシル) -L-ロイシル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステルの代わりに用いて実施例76と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.90-1.15(12H, m), 1.50-2.30(4H, m), 2.03(3H, s), 2.80(2H, d, J=6.6Hz), 5.32(1H, t, J=6.6Hz), 7.10-7.50(5H, m)。

【0172】実施例85

(S) -3- [(2S, 3R, 4R, 5S) -5- (N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル) -L-ロイシル) アミノ-2, 3-ジヒドロキシ-4, 6-(O-イソプロピリデン) ジオキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

(S) -3- [(2S, 3R, 4R, 5S) -5- (N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル) -L-ロイシル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (200mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5ml) に2, 2-ジメトキシプロパン (0.288ml) とp-トルエンスルホン酸・1水和物 (4mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標記化合物 (183mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.80-1.10(12H, m), 1.10-2.10(4H, m), 1.34(3H, s), 1.44(3H, s), 2.80-3.10(2H, m), 3.30-4.40(8H, m), 5.05(1H, d, J=12.4Hz), 5.13(1H, d, J=12.4Hz), 6.81(1H, s), 7.10-7.40(20H, m)。

【0173】実施例86

(S) -3- [(2S, 3R, 4R, 5S) -2, 3-ジヒドロキシ-4, 6-(O-イソプロピリデン) ジオキシ-5- (L-バリル-L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S) -3- [(2S, 3R, 4R, 5S) -5- (N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル) -L-ロイシル) アミノ-2, 3-ジヒドロキシ-4, 6-(O-イソプロピリデン) ジオキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステルを (S) -3- [(2S, 3R, 4R, 5S) -5- (N-ベンジルオキシカルボニルグリシル) -L-ロイシル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステルの代わりに用いて実施例76と

同様して、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.79(3H, d, J=6.8Hz), 0.80-0.95(9H, m), 1.33(3H, s), 1.40(3H, s), 1.30-2.10(4H, m), 2.55-2.90(3H, m), 3.00-5.50(11H, m), 7.10-7.40(5H, m), 8.00-8.45(3H, m)。

【0174】実施例87

(S) -3- [(2S, 3R, 4R, 5S) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-トリプトファン-L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-ベンジルオキシカルボニル-L-トリプトファン (355mg) とN-ヒドロキシコハク酸イミド (127mg) のアセトニトリル溶液 (30ml) にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (217mg) を加え、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を (S) -3- [(2S, 3R, 4R, 5S) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物3) (456mg) とトリエチルアミン (0.139ml) およびジメチルホルムアミド (100ml) の混合物に加えた。室温で19時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に1N塩酸を加え、酢酸エチルとアセトニトリルの混合溶液で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を、メタノール (30ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下室温で24時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトニトリル:水=4:1で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物 (323mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.91(3H, d, J=6.2Hz), 0.95(3H, d, J=6.2Hz), 1.50-1.80(3H, m), 2.69(2H, d, J=6.2Hz), 3.20-4.50(10H, m), 5.33(1H, t, J=6.2Hz), 6.95-7.50(9H, m), 7.73(1H, d, J=7.4Hz)。

【0175】実施例88

(S) -3- [(2S, 3R, 4R, 5S) -5- (N-(2-アミノイソブチリル) -L-ロイシル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸
2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) イソ酪酸 (81mg) とN-ヒドロキシコハク酸イミド (41mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) に室温でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (71mg) を加え、3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液に (S) -3- [(2S, 3R, 4R, 5S) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキ

サノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物 3) (150mg) とトリエチルアミン (0.061ml) およびジメチルホルムアミド (30ml) を加えた。室温で2時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣にメタノール (30ml) と10%パラジウム炭素 (70mg) を加え、水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、標記化合物 (114mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.89(3H, d, J=5.4Hz), 0.94(3H, d, J=5.8Hz), 1.62(3H, s), 1.64(3H, s), 1.60-1.85(3H, m), 2.74(2H, d, J=7.0Hz), 3.60-3.80(3H, m), 3.90(1H, d, J=9.9Hz), 4.22-4.48(3H, m), 5.21(1H, t, J=7.0Hz), 7.32-7.48(5H, m)。

【0176】実施例89

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-(1-アミノシクロヘキシル)カルボニル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸を2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)イソ酪酸の代わりに用い、実施例88と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.84-0.90(6H, m), 1.10-1.84(13H, m), 2.69-2.75(2H, m), 3.15-4.09(10H, m), 4.13(1H, s), 4.38(1H, m), 5.20-5.28(2H, m), 5.76(1H, m), 7.21-7.40(5H, m), 7.49(1H, m), 8.10-8.28(2H, m)。

【0177】実施例90

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-メチオニル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニン (86mg) とN-ヒドロキシコハク酸イミド (41mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) に室温でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (71mg) を加え、2.5時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液に (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物3) (150mg) とトリエチルアミン (0.061ml) およびジメチルホルムアミド (30ml) を加えた。室温で18.5時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に4N塩化水素酢酸エチル溶液 (5ml) を加え、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集め

て減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルで洗い、減圧下乾燥して標記化合物 (60mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.84-0.91(6H, m), 1.45-1.99(5H, m), 2.03(3H, s), 2.47-2.56(2H, m), 2.69-2.75(2H, m), 3.40-4.00(6H, m), 4.13(1H, s), 4.37(1H, m), 5.21(1H, m), 7.21-7.38(5H, m), 7.49(1H, br d, J=8.8Hz), 8.18(1H, m), 8.29(1H, br d, J=7.0Hz)。

【0178】実施例91

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(S-メチル-L-シスチニル)-L-ロイシル]アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-tert-ブトキシカルボニル-S-メチル-L-シスチニルをN-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニンの代わりに用い、実施例90と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.84-0.91(6H, m), 1.46-1.73(3H, m), 1.91(2H, s), 2.05(3H, s), 2.55-2.88(4H, m), 3.40-4.09(6H, m), 4.13(1H, s), 4.38(1H, m), 5.22(1H, m), 7.21-7.38(5H, m), 7.50(1H, br d, J=8.4Hz), 8.14-8.25(2H, m)。

【0179】実施例92

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-(S)-2-アミノ-4-ペンテノイル)-L-ロイシル]アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ペンテン酸をN-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニンの代わりに用い、実施例90と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.84-0.90(6H, m), 1.43-1.64(3H, m), 2.12-2.48(2H, m), 2.69-2.75(2H, m), 3.40-4.09(6H, m), 4.13(1H, s), 4.38(1H, m), 5.00-5.28(3H, m), 5.76(1H, m), 7.21-7.40(5H, m), 7.49(1H, br d, J=8.6Hz), 8.13(1H, br d, J=7.6Hz), 8.28(1H, br d, J=10.8Hz)。

【0180】実施例93

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(N-(S)-2-ピロリドン-5-カルボニル)-L-ロイシル]アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 L-ピログルタミン酸 (44mg) とN-ヒドロキシコハク酸イミド (41mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) に室温でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (71mg) を加え、2時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液に (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物3) (150mg) とトリエチルアミン (0.061ml) およびジメチルホルム

アミド (30 ml) を加えた。室温で2時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、セファデックスLH-20に付して水で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物 (24 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.94 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.62-1.78 (3H, m), 2.11-2.48 (4H, m), 2.89 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.65-3.72 (3H, m), 3.91 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 4.19-4.26 (2H, m), 4.32 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 4.50 (1H, m), 5.38 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.23-7.42 (5H, m)。

【0181】実施例94

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- ((N, N-ジメチル-L-バリン) -L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

N, N-ジメチル-L-バリン (58 mg) と (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (250 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (4 ml) にシアノリン酸ジエチル (82 mg) とトリエチルアミン (0.14 ml) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、標記化合物 (282 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.70-0.95 (12H, m), 1.00-2.00 (4H, m), 2.17 (6H, s), 3.04 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.30-5.40 (12H, m), 6.67 (1H, s), 7.10-7.40 (16H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

【0182】実施例95

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-バリン (N-メチル-L-ロイシル)) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリン) -N-メチル-L-ロイシン (240 mg) とN-ヒドロキシコハク酸イミド (88 mg) のアセトニトリル溶液 (20 ml) にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (151 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (化合物5) (239 mg) とトリエチルアミン (0.097 ml) およびジメチルホルムアミド (70 ml) の混合物に加えた。室温で16時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に4N塩化水素酢酸エチル溶液 (20 ml)

1) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物 (123 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.70-1.00 (12H, m), 1.00-2.20 (4H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.86 (3/2H, s), 2.89 (3/2H, s), 3.00-5.30 (9H, m), 7.10-7.40 (5H, m)。

【0183】実施例96

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5- (N- ((S)-2-アミノ-3-メチルブチル) -L-ロイシル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリン (240 mg) と (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- (L-ロイシル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (278 mg) のメタノール溶液 (10 ml) に水素化シアノホウ素ナトリウム (63 mg) を0℃で加え、0℃で2時間、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール=20:1で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣に4N塩化水素酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物 (25 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6+3\%\text{TFA}$) δ : 0.85-1.10 (6H, m), 1.40-2.60 (4H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.90-5.40 (9H, m), 7.20-7.45 (5H, m), 8.00-8.40 (2H, m)。

【0184】実施例97

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5- ((S)-2- (L-ノルバリン) アミノ-4-ペンテノイル) アミノヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 N-tert-ブトキシカルボニル-L-ノルバリン (54 mg) とN-ヒドロキシコハク酸イミド (29 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (52 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.035 ml) と (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5- ((S)-2-アミノ-4-ペンテノイル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (110 mg) を加え、室温で20時間攪拌

した。減圧濃縮後、残渣に4N塩化水素酢酸エチル溶液(10ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標記化合物(56mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.86(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.80(4H, m), 2.20-2.90(4H, m), 3.30-5.90(12H, m), 7.10-7.45(5H, m), 7.54(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.28(1H, d, $J=12.8\text{Hz}$)。

【0185】実施例98

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(S)-2-(L-イソロイシル)アミノ-4-ペンテノイル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシンをN-tert-ブトキシカルボニル-L-ノルバリンの代わりに用いて実施例97と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.75-0.95(6H, m), 0.95-1.80(3H, m), 2.10-2.90(4H, m), 3.10-4.50(8H, m), 4.95-5.90(4H, m), 7.15-7.20(5H, m)。

【0186】実施例99

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(S)-2-(L-メチオニル)アミノ-4-ペンテノイル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニンをN-tert-ブトキシカルボニル-L-ノルバリンの代わりに用いて実施例97と同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50-2.10(2H, m), 2.10-3.00(6H, m), 2.03(3H, s), 3.20-5.90(9H, m), 7.15-7.40(5H, m)。

【0187】実施例100

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラアセトキシ-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸 エチルエステル

(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラアセトキシ-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノヘキサノ酸(250mg)とN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド(110mg)のアセトニトリル溶液(10ml)にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(110mg)を加え、室温で1時間攪拌した。(S)-3-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸エ

チルエステル(150mg)とトリエチルアミン(0.13ml)のアセトニトリル溶液(10ml)を加え、室温で18時間攪拌した。生成した固体を濾去した後に、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(100ml)に溶かし、飽和食塩水(50ml x 2)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン=2:1で溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、標記化合物(184mg)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.89-0.96(6H, m), 1.15(3H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 1.45-1.73(3H, m), 1.96(3H, s), 2.01(3H, s), 2.04(3H, s), 2.08(3H, s), 2.28(3H, s), 2.76(1H, dd, $J=15.8\text{Hz}$, 7.4Hz), 2.88(1H, dd, $J=15.8\text{Hz}$, 7.4Hz), 3.80(1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 7.2Hz), 3.99-4.21(7H, m), 4.51(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.07(2H, s), 5.22(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.37(2H, s), 7.10(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30-7.36(5H, m)。

【0188】実施例101

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラアセトキシ-5-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸 エチルエステル(184mg)のメタノール溶液(10ml)に10%パラジウム炭素(100mg)を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒を濾去した後に、濾液を減圧濃縮した。残渣をメタノール(10ml)に溶解し、氷冷下1N水酸化ナトリウム水溶液(2.2ml)を加え、1時間攪拌した。1N塩酸(2.2ml)を加えた後に、反応液を減圧濃縮した。残渣をダイアイオンHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶出した。目的物を含む画分を集めて減圧濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物(50mg)を得た。

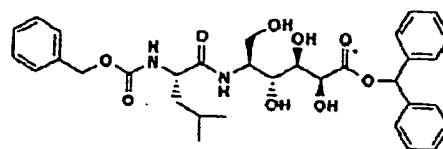
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.98-1.02(6H, m), 1.60-1.85(3H, m), 2.27(3H, s), 2.67(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.65-3.74(3H, m), 3.85-3.90(2H, m), 4.24-4.31(2H, m), 5.27(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

【0189】上述の参考例および実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。なお、略号「Ac」はアセチル基を意味する。

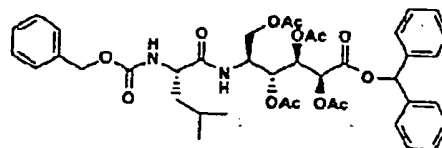
【0190】

【化24】

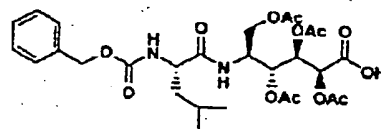
参考例 2 の化合物



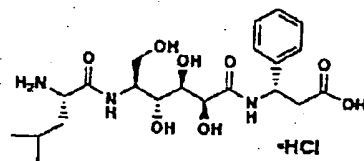
参考例 3 の化合物



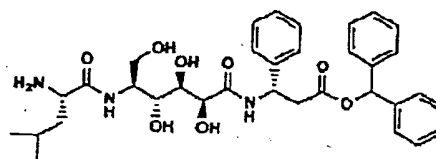
参考例 4 の化合物



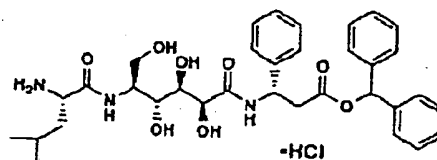
実施例 9 の化合物



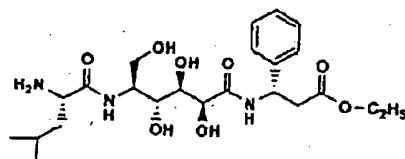
実施例 10 の化合物



実施例 11 の化合物



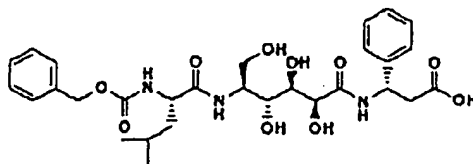
実施例 12 の化合物



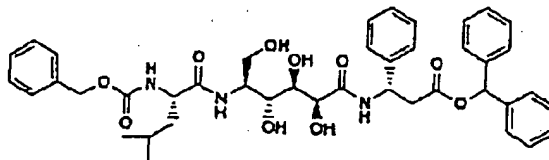
【0191】

【化25】

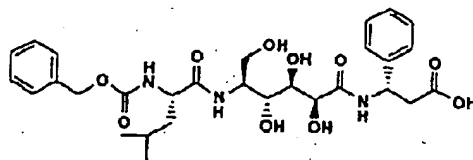
実施例 13 の化合物



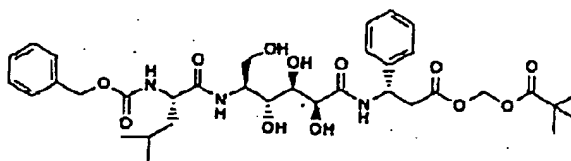
実施例 14 の化合物



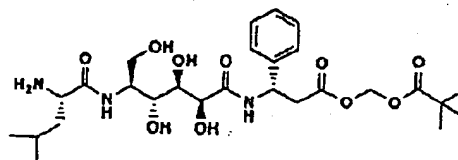
実施例 15 の化合物



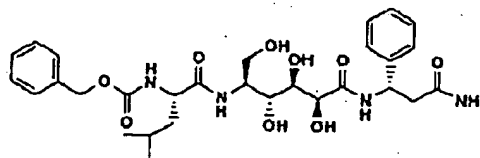
実施例 16 の化合物



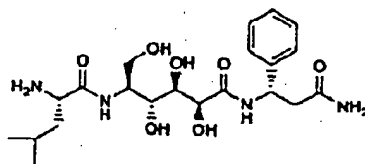
実施例 17 の化合物



実施例 18 の化合物



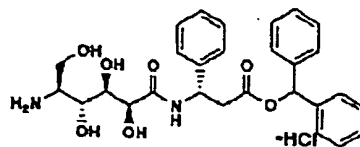
実施例 19 の化合物



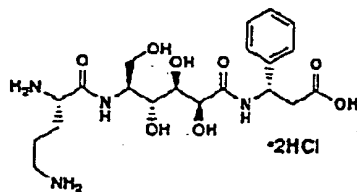
【0192】

【化26】

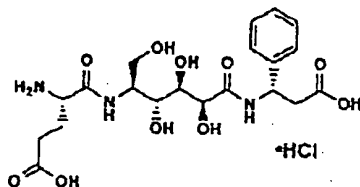
実施例 20 の化合物



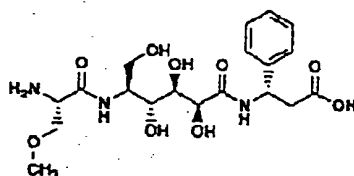
実施例 21 の化合物



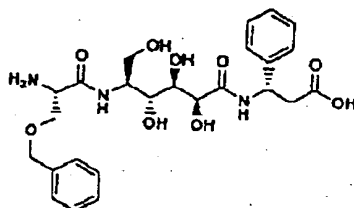
実施例 22 の化合物



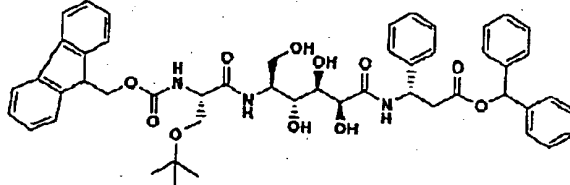
実施例 23 の化合物



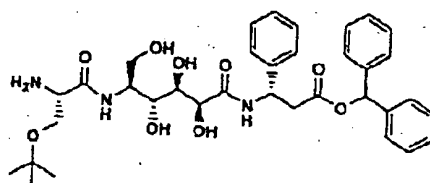
実施例 24 の化合物



実施例 25 の化合物



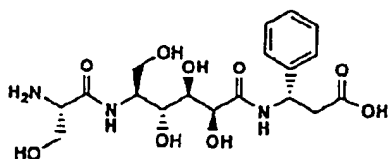
実施例 26 の化合物



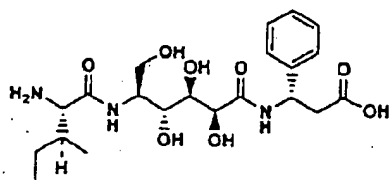
【0193】

【化27】

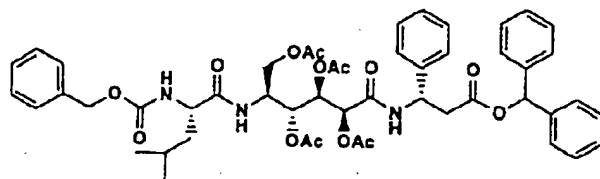
実施例 27 の化合物



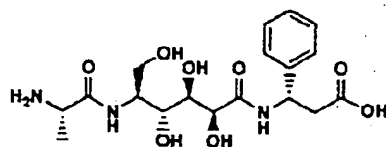
実施例 28 の化合物



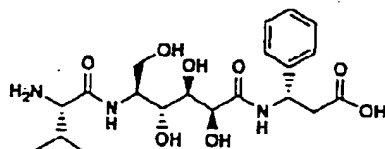
実施例 29 の化合物



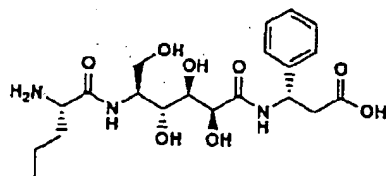
実施例 30 の化合物



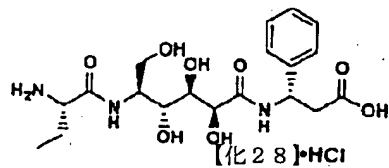
実施例 31 の化合物



実施例 32 の化合物

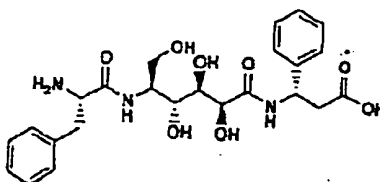


実施例 33 の化合物

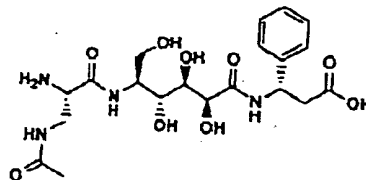


【0194】

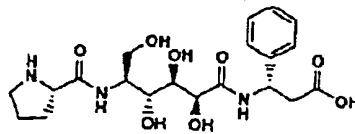
実施例 34 の化合物



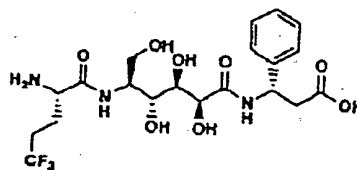
実施例 35 の化合物



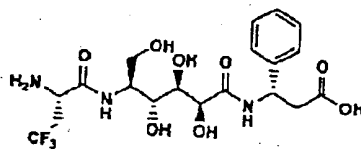
実施例 36 の化合物



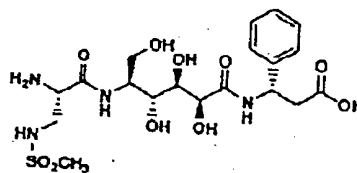
実施例 37 の化合物



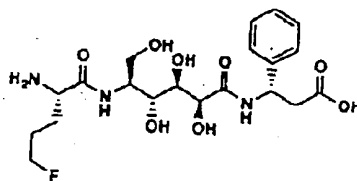
実施例 38 の化合物



実施例 39 の化合物



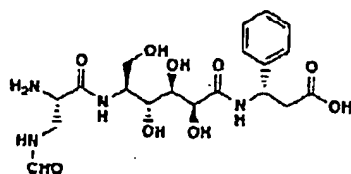
実施例 40 の化合物



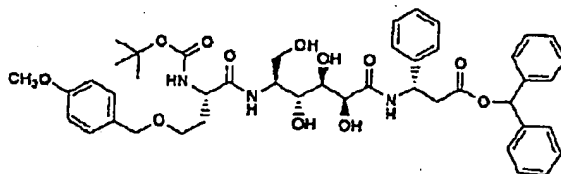
【0195】

【化29】

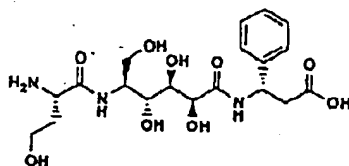
実施例 41 の化合物



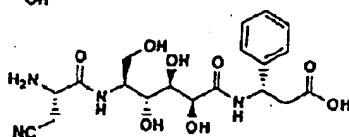
実施例 42 の化合物



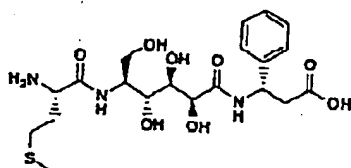
実施例 43 の化合物



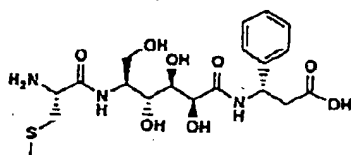
実施例 44 の化合物



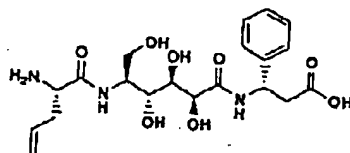
実施例 45 の化合物



実施例 46 の化合物



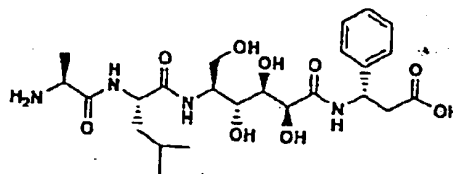
実施例 47 の化合物



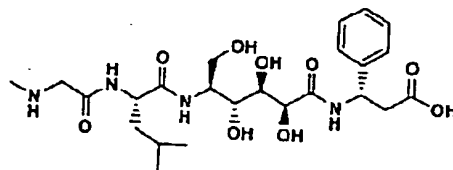
【0196】

【化30】

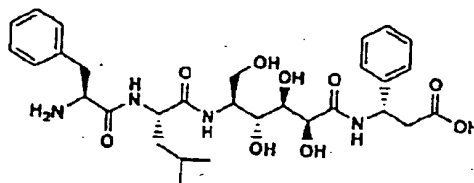
実施例 48 の化合物



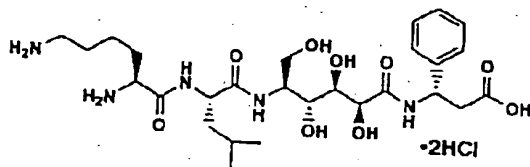
実施例 49 の化合物



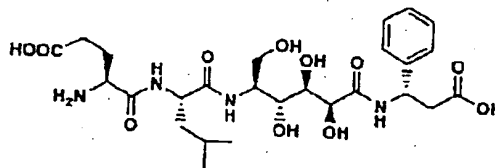
実施例 50 の化合物



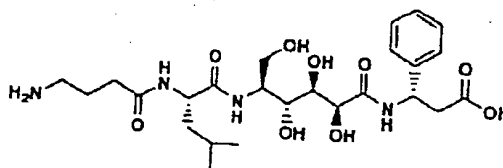
実施例 51 の化合物



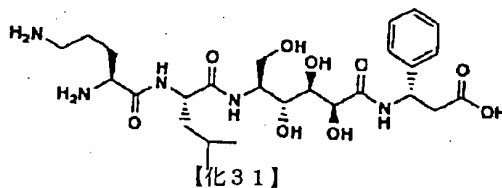
実施例 52 の化合物



実施例 53 の化合物



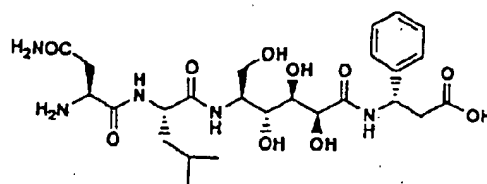
実施例 54 の化合物



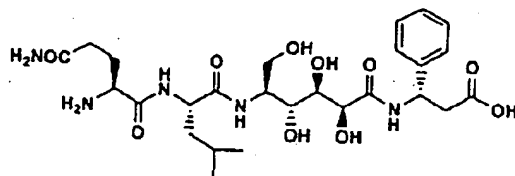
【0197】

【化31】

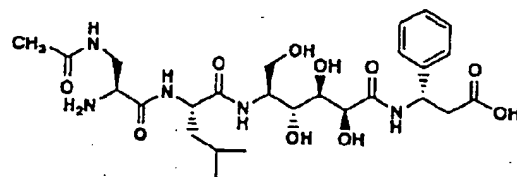
実施例 55 の化合物



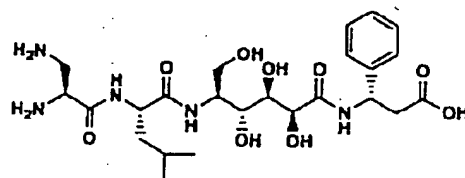
実施例 56 の化合物



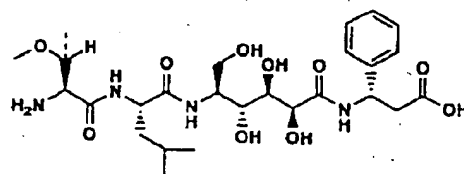
実施例 57 の化合物



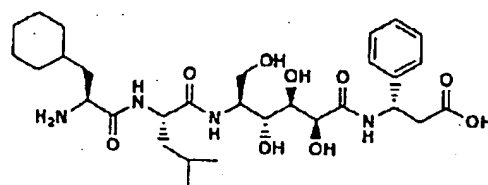
実施例 58 の化合物



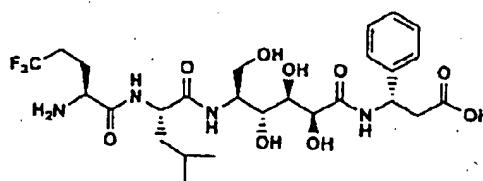
実施例 59 の化合物



実施例 60 の化合物



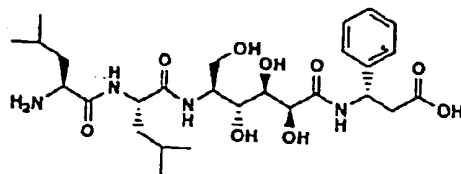
実施例 61 の化合物



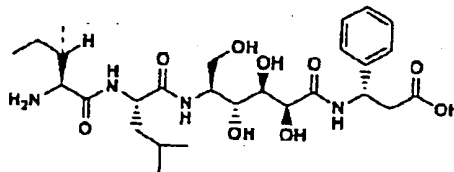
【0198】

【化32】

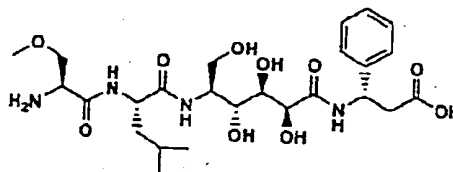
実施例 62 の化合物



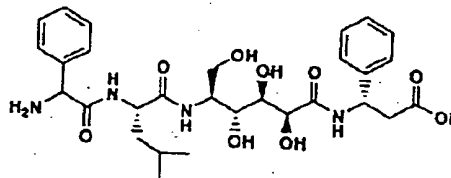
実施例 63 の化合物



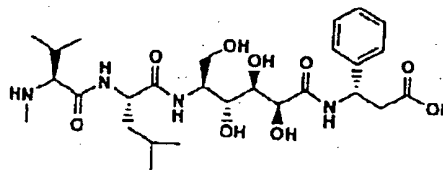
実施例 64 の化合物



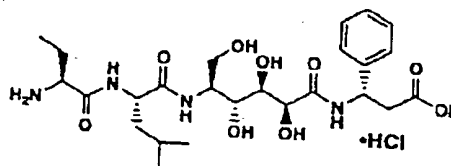
実施例 65 の化合物



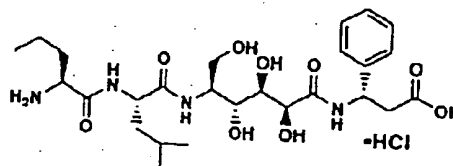
実施例 66 の化合物



実施例 67 の化合物



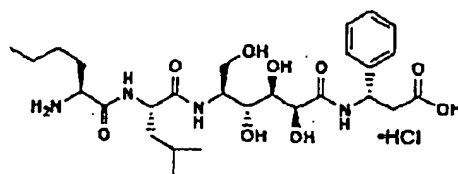
実施例 68 の化合物



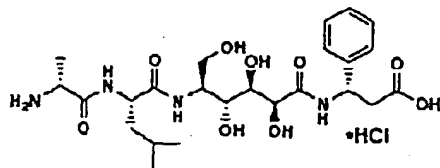
【0199】

【化33】

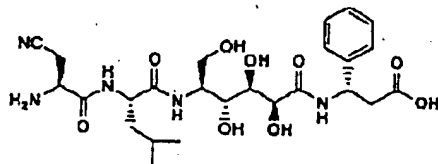
実施例 69 の化合物



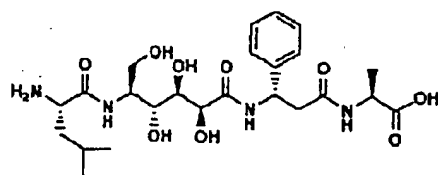
実施例 70 の化合物



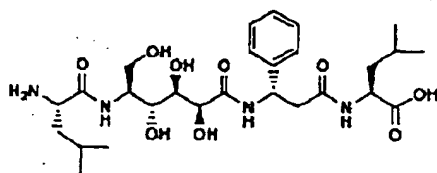
実施例 71 の化合物



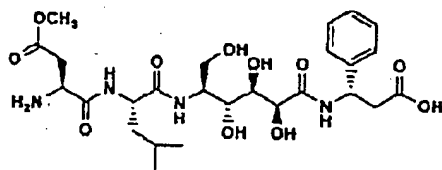
実施例 72 の化合物



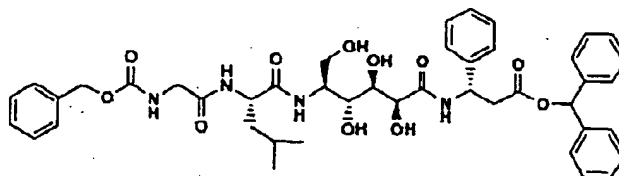
実施例 73 の化合物



実施例 74 の化合物



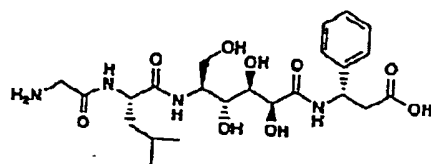
実施例 75 の化合物



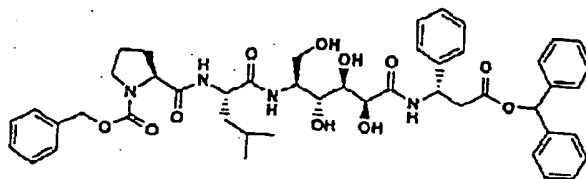
【0200】

【化34】

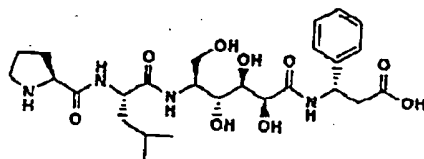
実施例 76 の化合物



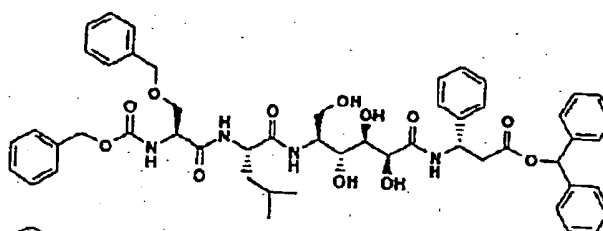
実施例 77 の化合物



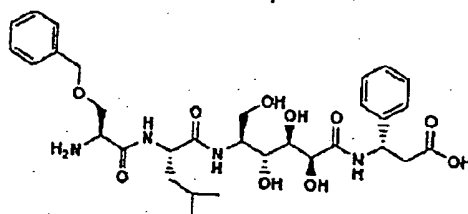
実施例 78 の化合物



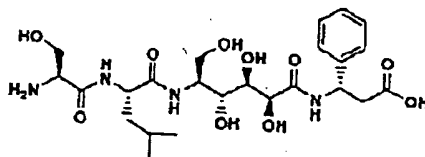
実施例 79 の化合物



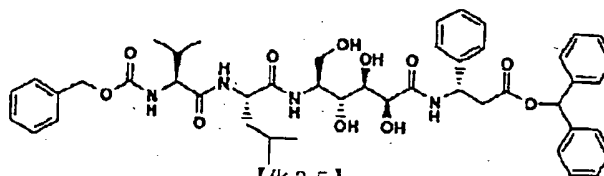
実施例 80 の化合物



実施例 81 の化合物



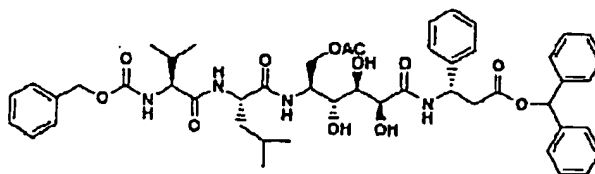
実施例 82 の化合物



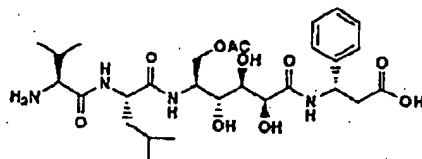
【0201】

【化35】

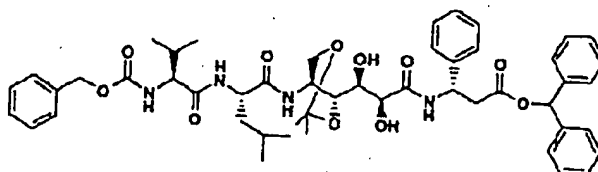
実施例 83 の化合物



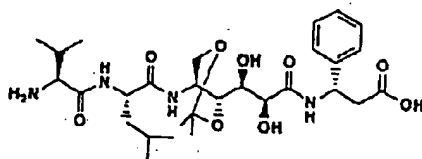
実施例 84 の化合物



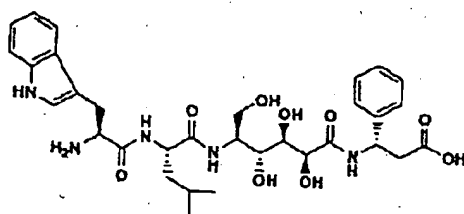
実施例 85 の化合物



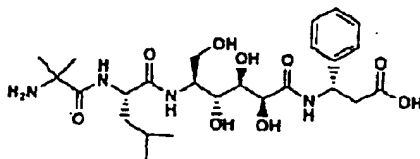
実施例 86 の化合物



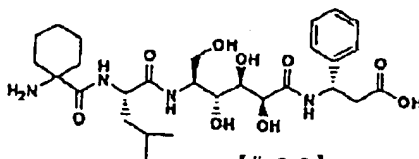
実施例 87 の化合物



実施例 88 の化合物



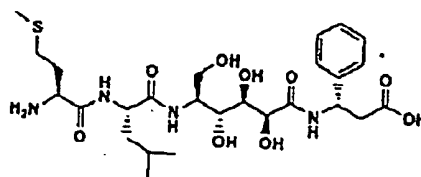
実施例 89 の化合物



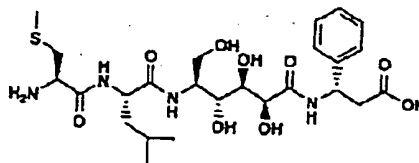
【0202】

【化36】

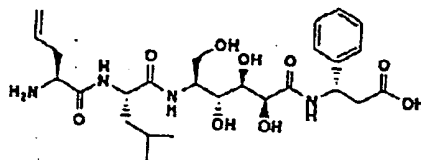
実施例 90 の化合物



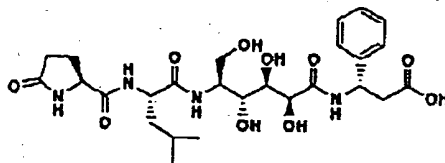
実施例 91 の化合物



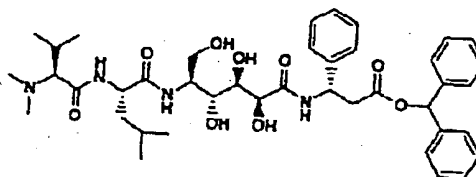
実施例 92 の化合物



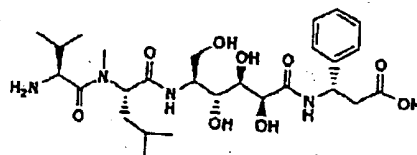
実施例 93 の化合物



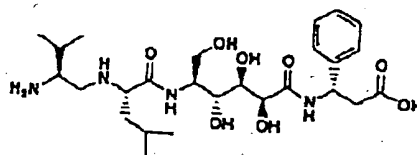
実施例 94 の化合物



実施例 95 の化合物



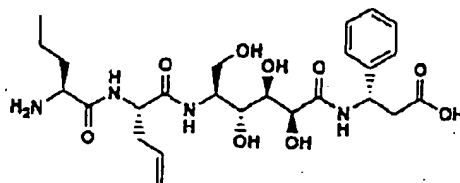
実施例 96 の化合物



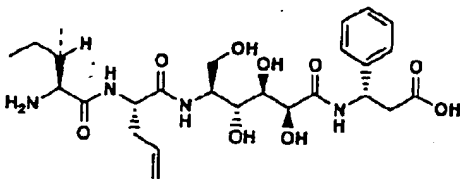
【0203】

【化37】

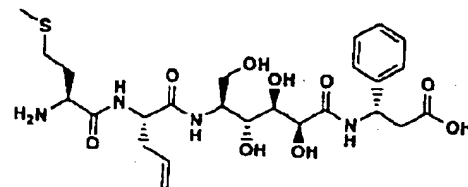
実施例 97 の化合物



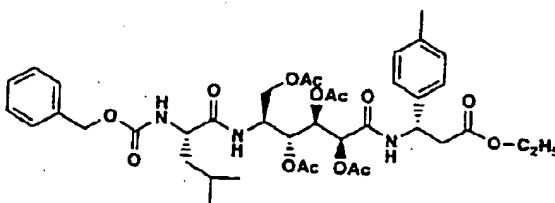
実施例 98 の化合物



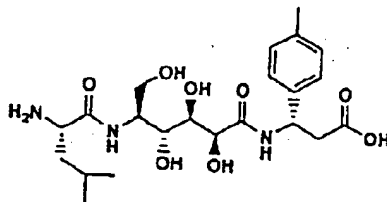
実施例 99 の化合物



実施例 100 の化合物



実施例 101 の化合物



【0204】実験例1

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する *in vitro* 抗菌活性試験

被験菌として、ヘリコバクター・ピロリ (NCTC 11637) 菌を使用し、HC-70I (化合物1) および HC-70II (化合物2) の抗菌活性は以下の方法〔寒天希釈 (Agar Dilution) 法〕によって測定した。HC-70I および HC-70II をジメチルスルホキシドに溶解し、滅菌蒸留水で2倍ずつ段階的に希釈することによって被験サンプルを調製した。培地として7%馬血液加 *Brucella* agar を使用し、調製した被験サンプル2ミリリットルを、各々7%馬血液加 *Brucella* agar 18ミリリットルと混和することによって、測定用平板を作製した。ヘリコバクター・ピロリ菌は、2.5%牛胎児血清添加 *Brucella* broth 培地を使用して、CampyPakTM (BBLR Becton Dickinson Microbiology Systems) を挿入したガスパックジャー中で、37℃、20時間振盪培養して、種菌液とした。2.5%牛胎児血清添加 *Brucella* broth 培地を用いて約 10^6 CFU/ml に調整した菌液5マイクロリットルを、各々の測定用平板に接種し、Camp

yPakTMと水を含ませた脱脂綿を挿入したガスパックジャー中で、37℃、4日間培養した。培養後、菌株の発育を肉眼で観察し、菌株の発育が観察されない最低濃度を該被験化合物のMIC値 (最小発育阻止濃度) とした。HC-70I および HC-70II は各々、0.025 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) のMIC値を示した。

【0205】実験例2

in vivo 抗菌活性試験

マウス (Crj:ICR、雄、5週齢) を20時間絶食させた後、ヘリコバクター・ピロリ TN2F4 をマウス当たり $10^{7.79}$ CFU 胃内に接種した。感染1日後から0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験化合物の50mg/kg を1日朝夕2回、2日間経口投与した。最終投与翌日に感染マウスの胃を摘出して破碎し、その10倍希釈系列を活性炭添加変法 Skirrow 培地に接種して微好気条件下37℃で4日間培養を行い、菌の発育の有無をもとに除菌効果を求めた。結果を〔表1〕に示す。なお、細菌数は平均±標準誤差で表し、対照群に対して Dunnett 検定を行った。

【0206】

【表1】

検体	投与用量 (mg/kg)	除菌率 (%)	細菌検索 (Log CFU/胃壁)
対照 (0.5%メチルセルロース溶液)	0	0/4 (0)	4.67 ± 0.06
HC-70II・HCl	50	4/4 (100)	ND
HC-70III	50	4/4 (100)	ND

【表1】に示す通り、HC-70II塩酸塩(化合物4)およびHC-70III(化合物3)は50mg/kg投与では100%の除菌率が達成された。従って、ヘリコバクター・ピロリ感染に起因する胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃癌の予防および治療に本発明製剤が有効であることが分かる。

【0207】実験例3

in vivo 抗菌活性試験

スナネズミ (MON/Jms/Gbs、雄、5週齢)を20時間絶食させた後、ヘリコバクター・ピロリTN2GF4を $1.0 \times 10^{7.58}$ CFU胃内に接種した。感染4週間後から、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験化合物(前

述の実施例47の化合物)の30mg/kgを1日朝夕2回、2日間経口投与した。最終投与翌日に該感染スナネズミの胃を摘出し、これを3mlのブルセラ液 (brucella broth) 中で破砕し、その破砕物の段階希釈系列を活性炭添加変法 Skirrow 培地に接種して微好気条件下37℃で4日間培養を行い、菌の発育の有無をもとに除菌効果を求めた。結果を【表2】に示す。なお、細菌数は平均±標準誤差で表し、対照群に対して Dunnett 検定を行った。

【0208】

【表2】

検体	投与用量 (mg/kg)	除菌率 (%)	細菌検索 (Log CFU/胃壁)
対照 (0.5%メチルセルロース溶液)	0	0/3 (0)	6.05 ± 0.08
実施例47の化合物	30	2/4 (50)	2.23 ± 0.44 **

【表2】に示す通り、実施例47の化合物30mg/kgを1日2回、2日間の投与により、感染微生物の数を減少させることができた。感染スナネズミ4匹のうち2匹において除菌が達成された。

【0209】実験例4

ヘリコバクター・ピロリ感染4週後のスナネズミ (MON/Jms/Gbs) に後述の製剤

実施例3で得られたHC-70II含有胃粘膜付着性製剤(表中、HC-70II AdMMS-1と表記)、HC-70II含有0.5%メチル

セルロース懸濁液(表中、HC-70II懸濁液と表記)を、HC-70IIとしてAdMMS-1は3mg/kg、HC-70II懸濁液は10mg/kgとなるようにそれぞれ一日2回7日経口投与した。最終投与16時間後に胃を摘出し、胃破砕物をHELICOBACTER PYLORI選択培地に接種して微好気下に4日間培養後、生菌数を測定した。結果を【表3】に示した。

【0210】

【表3】

製剤	投与量(mg/kg)	生菌数 (Log CFU/gastric wall)
Control	0	6.69 ± 0.19
HC-70II AdMMS-1	3	4.11 ± 1.08
HC-70II 懸濁液	10	4.09 ± 0.80

【表3】から明らかな通り、HC-70II含有胃粘膜付着性製剤は懸濁液の1/3の投与量で同等のHELICOBACTER PYLORI除菌効果を示した。

【0211】製剤実施例1

本発明化合物またはその塩を有効成分として含有してなる、ヘリコバクター・ピロリ感染症治療剤として使用する場合、次のような処方によって製造することができ

る。

1. カプセル剤

(1) HC-70I	100mg
(2) ラクトース	90mg
(3) 微結晶セルロース	70mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg

(1)、(2)と(3)の全量および(4)の1/2を混和した後、^{270mg}顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

(1) HC-70I	100mg
(2) ラクトース	35mg
(3) コーンスターチ	150mg
(4) 微結晶セルロース	30mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5mg

(1)、(2)と(3)の全量および(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0212】製剤実施例2

硬化ヒマシ油（フロイント産業（株）、商品名 ラブリワックス101）40gおよびベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）、商品名 HB-310）39gを秤量し、85℃に加温溶解した。これにHC-70IIを1gついでアクリル酸系重合体（和光純薬（株）、商品名 ハイビスワコー104）10g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）、商品名 L-HPC）10gを順次添加し、85℃に保って2時間攪拌し分散させた。熔融混合物を2700rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに50g/分の速度で滴下することにより42メッシュの篩を通過する球状の細粒剤が得られた。

【0213】製剤実施例3

硬化ヒマシ油（フロイント産業（株）、商品名 ラブリワックス101）20gおよびベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）、商品名 HB-310）59gを秤量し、85℃に加温溶解した。これにHC-70IIを1gついでアクリル酸系重合体（和光純薬（株）、商品名 ハイビスワコー104）10g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）、商品名 L-HPC）10gを順次添加し、85℃に保って2時間攪拌し分散させた。熔融混合物を2700rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに50g/分の速度で滴下することにより42メッシュの篩を通過する球状の細粒剤が得られた。

【0214】製剤実施例4

ベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）、商品名 HB-310）69gを秤量し、80℃に加温溶解した。これにHC-70IIを1gついでアクリル酸系重合体（和光純薬（株）、商品名 ハイビスワコー104）10g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）、商品名 L-HPC）20gを順次添加し、80℃に

保って2時間攪拌し分散させた。熔融混合物を2400rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに50g/分の速度で滴下することにより42メッシュの篩を通過する球状の細粒剤が得られた。

【0215】製剤実施例5

硬化ヒマシ油（フロイント産業（株）、商品名 ラブリワックス101）30gおよびベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）、商品名 HB-310）49gを秤量し、85℃に加温溶解した。これにHC-70IIを1gついでアクリル酸系重合体（和光純薬（株）、商品名 ハイビスワコー104）10g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）、商品名 L-HPC）10gを順次添加し、85℃に保って2時間攪拌し分散させた。熔融混合物を2700rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに50g/分の速度で滴下することにより42メッシュの篩を通過する球状の細粒剤が得られた。

【0216】製剤実施例6

硬化ヒマシ油（フロイント産業（株）、商品名 ラブリワックス101）20gおよびベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）、商品名 HB-310）59gを秤量し、85℃に加温溶解した。これにHC-70IIを1gついでアクリル酸系重合体の塩（BFグッドリッチ、商品名 EX-214）10g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）、商品名 L-HPC）10gを順次添加し、85℃に保って2時間攪拌し分散させた。熔融混合物を2700rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに50g/分の速度で滴下することにより42メッシュの篩を通過する球状の細粒剤が得られた。

【0217】製剤実施例7

ベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）、商品名 HB-310）60gを秤量し、80℃に加温溶解した。これにHC-70IIを30gついでアクリル酸系重合体（和光純薬（株）、商品名 ハイビスワコー104）6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）、商品名 LH-31）4gを順次添加し、80℃に保って2時間攪拌し分散させた。熔融混合物を3960rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに50g/分の速度で滴下することにより42メッシュの篩を通過する球状の細粒剤が得られた。

【0218】製剤実施例8

ベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）、商品名 HB-310）50gおよび硬化ヒマシ油（フロイント産業（株）、商品名 ラブリワックス101）10gを秤量し、85℃に加温溶解した。これにHC-70IIを30gついでアクリル酸系重合体（和光純薬（株）、商品名 ハイビスワコー104）6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）、商品名 LH-31）4gを順次添加し、85℃に保って2時間攪拌し分散させた。熔融混合物を3960rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに50g/分の速度で滴下することにより4

2/119メッシュの球状の細粒剤が得られた。

【0219】製剤実施例9

ベヘン酸ヘキサ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)、商品名 HB-310) 60gを秤量し、80℃に加温溶解した。これにHC-70IIを30gついでアクリル酸系重合体の塩(BFグッドリッチ、商品名 EX-214) 6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学工業(株)、商品名 LH-31) 4gを順次添加し、80℃に保って2時間攪拌し分散させた。熔融混合物を3960rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに50g/分の速度で滴下することにより42メッシュの篩を通過する球状の細粒剤が得られた。

【0220】製剤実施例10

ベヘン酸ヘキサ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)、商品名 HB-310) 50gおよび硬化ヒマシ油(フロイント産業(株)、商品名 ラブリワックス101) 10gを秤量し、85℃に加温溶解した。これにHC-70IIを30gついでアクリル酸系重合体の塩(BFグッドリッチ、商品名 EX-214) 6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学工業(株)、商品名 LH-31) 4gを順次添加し、85℃に保って2時間攪拌し分散させた。熔融混合物を3960rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに50g/分の速度で滴下することにより42/119メッシュの球状の細粒剤が得られた。

【0221】

【発明の効果】本発明化合物(I)は、ヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリコバクター属菌に対して極め

て特異的な強い抗菌活性を有する。従って、化合物

(I)を使用すれば、ヘリコバクター属菌(特にヘリコバクター・ピロリ)に対する従来の抗菌剤の有効量より非常に少ない投与量で望ましい抗ヘリコバクター・ピロリ剤としての効果を得ることができる。化合物(I)は、ヘリコバクター属菌に起因する十二指腸潰瘍、胃潰瘍、慢性胃炎、胃癌等の各種の疾患の予防又は治療に有効であり、ヘリコバクター・ピロリは潰瘍を再発させる大きな原因でもあるため、化合物(I)は、潰瘍の再発防止にも有効である。また、化合物(I)は、スタフィロコッカス属またはバチルス属等のグラム陽性菌、およびエシェリヒア属、シウドモナス属、プロテウス属、クレブシエラ属、セラチア属、サルモネラ属、シテロバクター属およびアルカリゲネス属などのようなグラム陰性菌に対する抗菌作用を示さない。従って、化合物(I)は、ヘリコバクター属細菌の疾患の予防又は治療に選択的に有効であり、その他の細菌および真菌類への影響が極めて少なく、副作用のない安全な薬剤として使用しうる。本発明のでは薬物の投与量を単独投与に比べ、2分の1から20分の1程度に減量できる可能性がある。

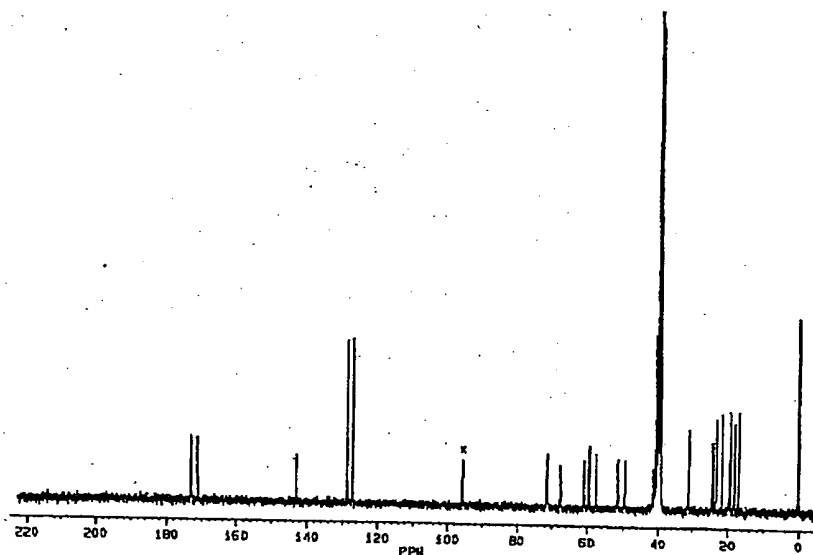
【図面の簡単な説明】

【図1】図1は実施例2で得られた HC-70I の ^{13}C -NMRスペクトル図を示す。

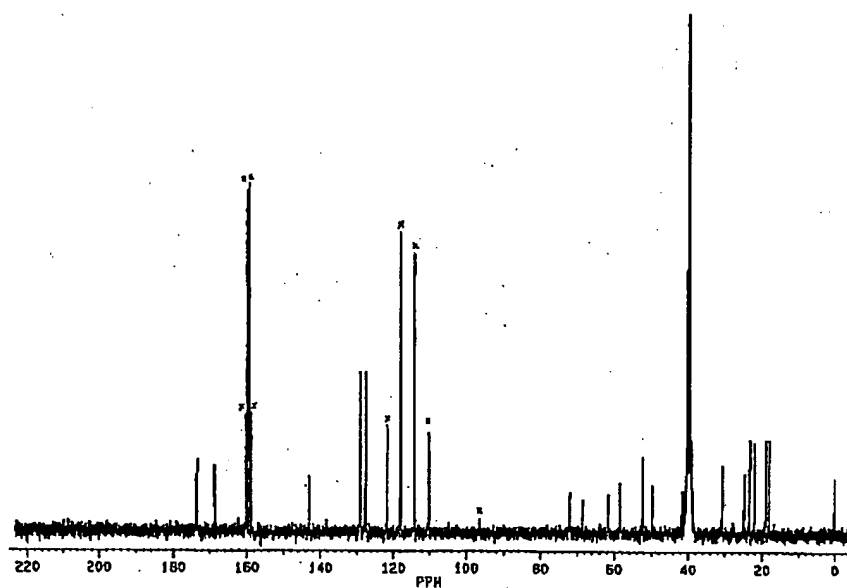
【図2】図2は実施例1で得られた HC-70II の ^{13}C -NMRスペクトルを示す図である。

【図3】図3は実施例1で得られた HC-70III の ^{13}C -NMRスペクトルを示す図である。

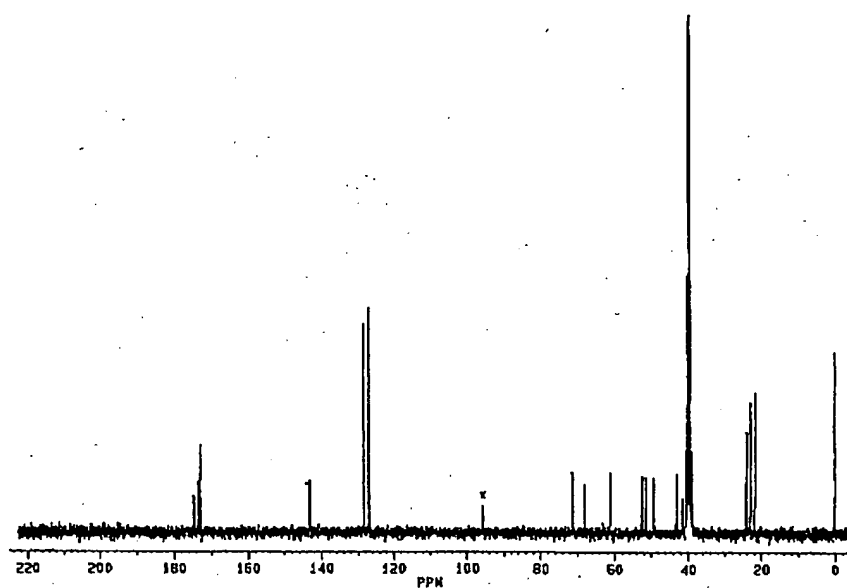
【図1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/40

38/00

C 0 7 C 231/02

C 0 7 C 231/02

237/22

237/22

C 0 7 D 207/16

C 0 7 D 207/16

C 0 7 K 5/062

C 0 7 K 5/062
5/065
5/078
C 1 2 N 1/20
C 1 2 P 21/02
//(C 1 2 N 1/20
C 1 2 R 1:07)

(72)発明者 中埜 芳孝
大阪府摂津市新在家1丁目8番5号
(72)発明者 神山 圭司
大阪府茨木市松ヶ本町5番41号 レジオン
小島306号

5/065
5/078
C 1 2 N 1/20 A
C 1 2 P 21/02 A
A 6 1 K 37/02

(72)発明者 伊澤 幹夫
兵庫県尼崎市塚口町1丁目22番1-502号
(72)発明者 秋山 洋子
滋賀県近江八幡市鷹飼町498番地11-803号
(72)発明者 錦見 裕司
兵庫県西宮市両度町5番1-201号